ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

Année 1976

N° 51

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

GALIMBERTI Gérard, Richard

Né le 2 Mars 1949, à Paris (XV^e^).

Présentée et soutenue publiquement le

POLYRADICULONÉVRITE RÉCIDIVANTE ET A RECHUTE AVEC ATTEINTE PRÉDOMINANTE DES NERFS CRÂNIENS.

Président : Mr. PÉPIN Bernard, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e^)

1976

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

Année 1976 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

GALIMBERTI Gérard, Richard
Né le 2 Mars 1949, à Paris (XV^e^).

Présentée et soutenue publiquement le

POLYRADICULONÉVRITE RÉCIDIVANTE ET A RECHUTE AVEC ATTEINTE PRÉDOMINANTE DES NERFS CRÂNIENS.

Président : Mr. PÉPIN Bernard, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e^)
1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS-VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens honoraires : Professeur J. BERNARD - Professeur J.J. BERNIER

Professeurs honoraires : M. AUBRY - C. LAUNAY - R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs :

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des Maladies cutanées
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-entérologie

J.J. Bernier	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
J .P. PERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J . ROUFFY	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des Maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMACHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548114_0002

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé
C. DUFOURMENTAL	Professeur

Neuro-chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Neurologie

B. PEPIN	Professeur
M. HAGUENAU	Professeur Agrégé

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
D. LABRUNE	Prof. Agrégé

Gynécologie-Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGEMANN	Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrégé

Oto-rhino-laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de Clinique d'Oto-rhino-laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Pneumo-phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrégé

Médecine légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine légale et Toxicologie
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Anatomie pathologique

J. ROUJEAU	Professeur
M. CHELLOUL	Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE	Prof. Agrégé
E. ECHTER	Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET	Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie		Biochimie	
A. TEILLAC	Prof. sans chaire	M. BOURRILLON	Professeur
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire	P. TIOLLAIS	Prof. Agrégé
H. MAMO	Prof. Agrégé	Y. GOUSSAULT	Chargé de cours
Ophtalmologie		**Anatomie**	
M. FONTAINE	Prof. Agrégé	J.P. LASSAU	Prof. Agrégé
Histologie		**Psychologie**	
J. LAVEDAN	Prof. sans chaire	L. MOOR	Chargé de cours
M. MAILLET	Prof. Agrégé		
C. BOUTON	Chargé de cours		

MEDECINS CHIRURGIENS ET SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de SAINT-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACCHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - MM. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - MM. MAZZA R.- MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - MM. RONCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW VERGNON M. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève -

Nous adressons nos plus vifs remerciements

à Monsieur le Professeur Bernard PEPIN,

Chef du Service de Neurologie de l'Hôpital Lariboisière,

pour avoir bien voulu accepter de
présider notre thèse.

et à Monsieur le Professeur Agrégé Michel HAGUENAU,

pour l'aide précieuse et constante
qu'il a bien voulu nous consentir
tout au long de ce travail.

POLYRADICULONÉVRITE

RÉCIDIVANTE ET A RECHUTE

AVEC ATTEINTE PRÉDOMINANTE DES NERFS CRÂNIENS

Cette observation est un cas rare et complexe qui comporte plusieurs pôles d'intérêt :

1°)- un intérêt étiologique : cette P.R.N.[+] récidivante et à rechute, accompagnée d'un amaigrissement important, pose un problème étiologique compliqué nous amenant à passer rapidement en revue la pathologie générale.

2°)- un intérêt nosologique : cette P.R.N.I.[++] très atypique pose le problème du cadre nosologique des P.R.N.I. en général et de certaines P.R.N., en particulier syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Fisher, maladie de Nattrass.

3°)- un intérêt immuno-histo-pathologique : après avoir tenté de faire le point des conceptions pathogéniques actuelles des P.R.N.I., parfois encore contradictoires, basées sur la théorie immuno-allergique, nous montrerons que le cas présenté par notre malade s'inscrit précisément dans le "cadre" des formes atypiques dégagé à partir de certaines études immuno-histochimiques.

(+) P.R.N. : polyradiculonévrite.

(++) P.R.N.I. : polyradiculonévrite inflammatoire.

Pour des raisons de commodité, nous serons amené à utiliser ces abréviations, ainsi que S.N.P. (pour système nerveux périphérique), S.N.C. (pour système nerveux central) et L.C.R. (pour liquide céphalo-rachidien).

P L A N

- HISTOIRE DU MALADE.
  Présentation.

- HISTOIRE DE LA MALADIE.
  In extenso, chronologiquement.

- RECHERCHE ETIOLOGIQUE.

- DISCUSSION NOSOLOGIQUE.
  Situation de cette forme atypique de P.R.N.I. au sein des P.R.N.I. et par rapport au syndrome de Guillain-Barré.
  Degré de parenté avec le syndrome de Fisher.
  Problème général des P.R.N. récidivantes et à rechutes.
  Traitement.
  L.C.R. normal.
  Sérologie positive.

- ETUDE IMMUNO-HISTO-PATHOLOGIQUE.
  Mise au point sur les conceptions pathogéniques actuelles des P.R.N.I..
  Compte rendu de l'examen immuno-histochimique et conclusion.

- CONCLUSION GENERALE.

- BIBLIOGRAPHIE.

HISTOIRE DU MALADE

I.- Monsieur A... Robert est né le 11-07-1918 (56 ans), à Paris, où il demeure encore actuellement.

Célibataire, sans enfants, le malade exerce la profession de manutentionnaire.

Il a fumé trente cigarettes par jour et il a bu plus de deux litres de vin chaque jour jusqu'au mois de Juin 1973, date des premières manifestations de sa maladie.

Apositif. Pas d'antécédents personnels notables, tout au moins au plan chirurgical ; au point de vue médical : paludisme en 1950 et dysenterie amibienne en 1952, pendant la guerre d'Indochine.

Le père du malade, qui était hypertendu, est décédé ; la mère est emphysémateuse ; un frère de 59 ans est en bonne santé apparente.

Le malade n'a pas de médecin traitant.

II- On peut schématiser l'histoire du malade en trois phases :

1°)- Après le début de l'apparition des troubles en Juin 1973, a lieu une première hospitalisation de près de 3 mois, du 15 Février à la mi-Mai 1974, à l'issue de laquelle le malade sortira apparemment complètement guéri de la première poussée de sa maladie. Il aura néanmoins passé un mois en Unité de réanimation où il aura été trachéotomisé et ventilé.

2°)- Une deuxième hospitalisation durera cinq mois environ, pour récidive, du 17 Décembre 1974 au 24 Mai 1975, date à laquelle le malade quittera le service de réanimation (où aura été effectuée une reprise de trachéotomie) à nouveau aparem-

ment totalement guéri de la deuxième poussée de sa maladie.

3°)- Enfin, une troisième poussée semble s'annoncer ; c'est du moins ce qu'a déclaré le malade à sa dernière consultation (été 1975). A ce moment, une hospitalisation fut envisagée pour Octobre 1975. Le malade ne s'est pas présenté. Un avis de recherche a été lancé.

HISTOIRE DE LA MALADIE

I.- 1- Le début se situe au mois de Juin 1973, par l'apparition d'EPIGASTRALGIES à type de torsion ou de broiement, discontinues, paroxystiques, sans horaire particulier (notamment sans rapport avec les repas), ne réveillant que très rarement le malade la nuit, irradiant dans le dos et bilatéralement le long des côtes, réalisant des douleurs à type de brûlure diffuse de la partie inférieure du thorax. Ces épigastralgies sont calmées par l'alimentation (le lait surtout) et par les pansements gastriques.

A ces douleurs, s'associe une ANOREXIE importante ; mais à ce moment, l'état général est encore bien conservé.

On a bien la notion de quelques selles noires, mais on ne peut savoir si elles sont dues à un saignement ou à la prise éventuelle de sels de bismuth ou de dérivés ferreux.

Puis, en Septembre 1973, se produit une accentuation des douleurs qui deviennent très intenses, alors que le malade a encore un poids normal : 52 kilos pour 1 m.57 (en Octobre).

Du mois d'Octobre au mois de Novembre, se produit une légère amélioration avec la régression partielle des douleurs.

2- Au mois de Janvier 1974, apparaît progressivement une DYSPHAGIE, haute, cervicale, indolore semble-t-il, donnant une sensation d'"accrochage" des aliments, se produisant d'abord pour les grosses bouchées solides, puis se complétant progressivement jusqu'à interdire toute alimentation

solide.

Cette dysphagie, sans vomissements, s'accompagne d'un changement de TONALITE de la VOIX, qui devient nasonnée, particularité notée par le malade lui-même.

L'ANOREXIE s'est renforcée et le malade est très AMAIGRI.

L'ASTHENIE est très marquée depuis le mois de Décembre 1973.

Il faut noter un épisode de DIPLOPIE survenu le 10 Février 1974.

II.- 1- Finalement, le 15 Février 1974, Mr. A... Robert, 56 ans, entre dans le service du Professeur PEPIN (Salle Louis), à l'Hôpital Lariboisière, adressé par les Urgences, pour "dysphagie marquée, s'accentuant depuis trois semaines jusqu'à interdire toute alimentation solide, accompagnée de douleurs abdominales à type de brûlures et de crampes rétro-sternales et épigastriques, calmées jusque là par le lait et les pansements, sans périodicité nette, et d'un amaigrissement très important de 11 kilos en quatre mois.".

2- A l'examen, les appareils digestif et cardio-vasculaire sont normaux (T.A. 13/9) et les aires ganglionnaires sont libres. La pesée indique 41,8 kilos ; la température et la diurèse sont normales.

Du point de vue pleuro-pulmonaire, il apparaît que le malade est affecté depuis Janvier d'une toux productive ramenant d'abondants crachats blanchâtres ou verdâtres, mais jamais hémoptoïques.

L'examen neurologique révèle :

- une parésie du VI gauche, pouvant expliquer la vision trouble signalée à l'entrée ;
- l'abolition des deux achilléens ;

- et une paralysie vélo-palatine, bilatérale et symétrique, sans doute à l'origine du nasonnement (et dont le commencement remonte au début Janvier).

L'examen ophtalmologique du 16 Février montre une acuité visuelle, un tonus oculaire et un F.O. droit et gauche normaux, mais décèle un ptosis partiel, surtout marqué à droite (correspondant à l'atteinte incomplète du III).

3- Le passage dans un service de gastro-entérologie est décidé pour explorer cette dysphagie avec épigastralgies.

III.- 1- Le 25 Février 1974, le malade entre dans le service du Professeur BERNIER, à l'Hôpital Saint-Lazare, pour une dysphagie conduisant à l'aphagie complète, associée à des douleurs épigastriques.

2- A l'interrogatoire est retrouvée la notion de douleurs épigastriques, surtout à type de crampes, parfois de brûlures, et présentant une PERIODICITE (ce qui constitue un élément nouveau), le malade souffrant à 7 h., 11 h. et le soir.

Sont retrouvées aussi la voix nasonnée, les notions de fausses routes et de régurgitations.

3- A l'examen de ce malade très amaigri (42 kilos), on trouve :
- des râles ronflants d'encombrement bronchique à l'auscultation,
- un souffle sous-clavier gauche, n'irradiant pas dans la carotide, avec anomalie de la première côte gauche,
- une hépatomégalie ferme, avec un petit noyau ombilical (autre élément nouveau).

4- L'examen neurologique visualise :

- une déviation de la marche vers la droite,
- une abolition du réflexe rotulien droit, alors que le gauche est normal,
- une grande diminution des deux achilléens,
- une paralysie de l'élévation et de latéralité du regard à droite et à gauche, sans anomalie de la convergence,
- une parésie du voile, le réflexe nauséeux étant présent,
- une déviation de la langue vers la droite (évoquant une atteinte du XII droit).

La déviation de la langue et celle de la marche ne seront pas retrouvées lors des nombreux examens effectués dans le service du Professeur LAMOTTE.

5- Une sonde gastrique est mise en place pour permettre l'alimentation du malade qui refuse, à juste titre, toute alimentation par voie orale en raison de fausses routes.

IV.- 1- Le 4 Mars 1974, le malade est transféré dans le Centre de Réanimation du Professeur LAMOTTE (Salle Morax), en raison de l'importance des troubles respiratoires et de la déglutition, accompagnés de troubles intenses de l'oculomotricité.

2- L'examen clinique du 5 Mars montre une nette intensification et une extension des signes apparus il y a un mois ; on note :

a- une AREFLEXIE ou hyporéflexie ostéo-tendineuse, de distribution irrégulière ;

b- une PARALYSIE RESPIRATOIRE, avec :

- une tachypnée importante (36 par minute),
- une faible ampliation thoracique, de l'ordre de 1,5 cm,
- une expiration forcée très diminuée, le malade étant incapable de siffler,

- un diaphragme inefficace (le malade étant incapable de "gonfler" l'abdomen), alors que la fonction musculaire abdominale est conservée (puisque le malade peut toujours "creuser" l'abdomen),
- une voix affaiblie, tout à fait intelligible (pas de dysarthrie), mais faible et impossible à élever,
- une toux extrêmement ténue et tout à fait inefficace.

Cependant, il n'y a pas de cyanose à l'entrée, en l'absence même d'oxygénothérapie, mais le malade se fatigue à respirer et commence à s'agiter.

L'étude des GAZ DU SANG démontre que le malade est asphyxique, c'est-à-dire en hypoxie (PO_2 à 52 mm Hg, au lieu de 80 au moins, et SaO_2 à 87 %, au lieu de 95 minimum) et en hypercapnie (PCO_2 à 50 mm Hg, au lieu de 40).

c- une PARALYSIE DES MUSCLES PHARYNGES, avec :
- une stase pharyngée importante, la salive étant abondante, mais ne contenant ni pus ni débris alimentaires,
- une abolition bilatérale du réflexe du voile,
- la notion de reflux de liquide par le nez ces jours derniers, alors que la notion de fausse route n'apparaît pas à l'évidence à l'interrogatoire.

Cette paralysie du carrefour aéro-digestif, stigmatisant une atteinte des nerfs mixtes, amplifie et complique la paralysie respiratoire.

d- une DIPLEGIE FACIALE de type périphérique, la mimique étant très appauvrie et le malade étant incapable d'occlure les yeux complètement.

e- une OPHTALMOPLEGIE, avec actuellement incapacité d'effectuer volontairement des mouvements de latéralité (génératrice d'une fixité du regard), alors que les mouvements conjugués automatiques sont possibles (le malade pouvant suivre le doigt de l'examinateur du regard).

f- enfin la lucidité est parfaite (ainsi que l'attestent les E.E.G. des 18 et 27 Février) et on note

l'absence :

- de déficit moteur aux membres, le malade se tenant sans problème assis et debout,
- de troubles sensitifs superficiels apparents, aussi bien subjectifs (pas de paresthésies) qu'objectifs (la sensibilité superficielle, à tous les modes, semble normale),
- de troubles de la sensibilité profonde ; l'épreuve au diapason n'a pas été effectuée, mais il n'y a ni astéréognosie, ni erreur dans l'appréciation de la position des segments de membres (encore que sa démarche soit mal assurée),
- de signe de Lasègue,
- d'atteinte sensitive (pas de dysesthésies faciales) ou motrice du trijumeau, les mouvements de mastication, de latéralité et de pronation de la mandibule étant normaux,
- d'atteinte du XI, la force des trapèzes et des sterno-cléido-mastoïdiens étant conservée.

3- Pour ce qui concerne le reste de l'examen clinique :

a- L'"état général" apparaît très altéré, avec :

- une maigreur importante : 37 kilos pour 1 m.57, ce qui correspond à une chute pondérale de 15 kilos en quatre mois et demi environ,
- une faim et une soif intenses (avec conservation du pli cutané), facilement expliquées par l'aphagie,
- une pâleur des conjonctives, évoquant une ANEMIE, attestée par les N.G.:
  10,4 g % d'Hb le 28 Février,
  9 g % d'Hb et 3.10^6 hématies/mm3 le 3 Mars 1974.

A signaler une très mauvaise denture (de longue date) qui devait être, à elle seule, un obstacle à une alimentation normale.

b- Du point de vue pleuro-pulmonaire :

- notion d'une douleur de la base gauche sur la ligne axillaire moyenne,
- bonne perception du M.V. dans tout le champ gauche, contrastant avec une mauvaiee perception dans tout le champ droit,
- les vibrations vocales sont bien perçues,
- la sonorité est à peu près identique à droite et à gauche à la percussion,
- de nombreux bruits parasites respiratoires paraissent plutôt être la transmission des bruits pharyngés que l'évidence d'un encombrement trachéo-bronchique.

c- Enfin, on enregistre une T.A. à 11/7, un pouls à 80 / mn et des signes de prostatisme (dysurie et pollakiurie nocturne).

4- En quelques heures, les signes d'insuffisance respiratoire se précisent, le malade se fatigue et la dyspnée s'accentue.

Devant l'état respiratoire du malade, tachypnéique et déshydraté, on décide de pratiquer une intubation oro-trachéale et de commencer la réanimation le jour même de l'admission.

Puis, le malade est détubé, puis TRACHEOTOMISE le 4 Mars 1974, vers 23 h.30, par le Dr. CORNU, et mis sous assistance respiratoire (MONNAL).

5- Le lendemain de la trachéotomie, donc le 5 Mars, l'hypoxie persiste sous respirateur (PO_2 à 53 le 5 Mars, alors que la SaO_2 remonte à 93 % le 5 Mars, puis à 99 % le 5 au soir) en dépit d'un mélange oxygéné à 50 % (O_2 : 11 l., F 20, sous Engström) et malgré une alcalose ventilatoire (pH à 7,56, avec CO_2 total à 37 vol. %, N : 52, et R.A. à 28 mEq/l, N : 25 à 30).

Mais cliniquement il y a une amélioration relative : le sujet est calme, bien adapté à la machine, bien que ses ongles soient gris et sa salivation abondante, la T.A. basse (8) et la diurèse faible ; cependant, le pouls est bien frappé et les urines sont bien colorées, et leur composition permet d'exclure une insuffisance rénale organique (natriurie à 22, kaliémie à 79 mEq/24 h., azoturie à 17 g/l et azotémie à 0,75 g/l). D'ailleurs, l'ionogramme sanguin est également normal à trois reprises.

Le 9 Mars, le malade étant à l'air libre, il ne persiste qu'une hypoxémie isolée (à 61) avec une SaO_2 à 93 %.

6- Le bilan biologique sanguin systématique permet la découverte fortuite d'une SYPHILIS SEROLOGIQUE EVOLUTIVE, sans aucune notion clinique, avec B.W. positif (Reiter +++, cardiolipide +++, Kline +++ 2 unités) et test de Nelson positif à 100 %.

Le traitement en sera commencé le 25 Mars, c'est-à-dire APRES le début de l'amélioration de l'état neurologique, à raison d'un million d'unités de PENICILLINE$^+$ par jour pendant quinze jours.

Par ailleurs, l'E.C.B.U. du 7 Mars ne montre aucun germe, ni à l'examen direct ni en culture ; les hémocultures pratiquées le 9 Mars (lors d'un pic fébrile à 39° C) et le 10 Mars sont stériles ; et les examens ophtalmologiques des 6, 13, 27 Mars et du 1er Avril montrent une acuité visuelle faible (P3), un champ visuel globalement rétréci, un tonus oculaire normal, une ophtalmoplégie complexe et des artères brillantes au F.O., sans croisement ni oedème papillaire.

Enfin, le malade est l'objet de soins constants. Un gavage par nutripompe et sonde gastrique s'efforce de le réhydrater et de le renutrir. Il reçoit SOLUPRED$^+$ et vitamines B_1, B_6.

7- Le 16 Mars 1974, le syndrome neurologique a subi des fluctuations surprenantes depuis l'admission :

a- Après les deux premiers jours (les 4 et 5 Mars), pendant lesquels les troubles neuro-respiratoires avaient atteint une intensité maximum, entraînant une insuffisance respiratoire et obligeant, on l'a vu, à pratiquer une assistance ventilatoire,

b- s'installe, du 6 au 8 Mars, une période d'amélioration spectaculaire avec disparition de la diplégie faciale et amélioration considérable de la fonction respiratoire qui va permettre un sevrage rapidement complet de l'assistance ventilatoire (arrêt du respirateur ld 8 Mars) après plusieurs tentatives de débranchage.

c- suivie, les 9 et 10 Mars, d'une nouvelle phase d'accentuation des signes avec difficulté respiratoire accrue et recrudescence des troubles de la déglutition, tachypnée, toux faible et inefficace, hypersécrétion pharyngo-bronchique importante obligeant presque à mettre en oeuvre l'assistance ventilatoire, pendant que la diplégie faciale se réinstalle.

d- Enfin, du 11 au 16 Mars, se produit une nouvelle amélioration, et aujourd'hui la diplégie faciale est minime ; depuis le 15, la déglutition des liquides est possible, on remarque l'absence d'encombrement respiratoire, une meilleure ampliation thoracique (de l'ordre de 3 cm), une "récupération" du diaphragme qui permet à nouveau de "gonfler" l'abdomen, une descente de la fréquence respiratoire à 24 par minute, et le malade est calme et bien coloré.

8- Les R.O.T. subissent également des fluctuations irrégulières : le 1er Mars, ils sont tous très diminués ou abolis ; le 5 Mars, ils sont tous présents et symétriques ; le 11 Mars, nombreux sont ceux qui sont de nouveau abolis et, les 16 et 25 Mars, ils sont tous présents et symétriques.

Le R.C.P. est en flexion les 4 et 11 Mars, indifférent le 25 Mars.

9- Le 25 Mars 1974, l'amélioration clinique est très nette depuis quelques jours, au point de faire espérer la guérison. En effet, les aliments liquides et pâteux sont normalement déglutis depuis le 23 Mars, les troubles respiratoires et l'hypersécrétion trachéo-bronchique ont disparu, la paralysie faciale s'est effacée et on enregistre un gain de poids de 3 kilos en trois semaines (pesée : 40 kilos).

On a pratiqué l'ablation de la canule le 24 Mars.

10- Le malade quitte le service le 4 Avril 1974, guéri, la dysphagie ayant complètement disparu et l'alimentation étant redevenue absolument normale. Par mesure de sécurité, la trachéotomie est laissée ouverte, bien qu'il n'y ait plus ni trouble de la déglutition ni trouble respiratoire.

Retour du malade dans le service du Professeur PEPIN, le même jour, porteur de sa trachéotomie ouverte. La consultation O.R.L. du 6 Mai 1974 (CATHALA) montre encore une diminution de l'ouverture des cordes vocales "pouvant poser un problème en cas d'effort", mais la respiration semble normale et la sortie est autorisée.

L'évolution a été favorable en deux temps, très rapprochés, et le malade quitte l'hôpital dans le courant du mois de Mai 1974, en état de guérison clinique complète.

V.- 1- Le malade est réhospitalisé le 17 Décembre 1974, à nouveau dans le service du Professeur PEPIN, adressé par les urgences pour les mêmes troubles que ceux ayant entraîné sa première hospitalisation.

2- A l'examen, le malade apparaît en mauvais état,

fatigué et amaigri. Au plan fonctionnel, la dysphagie et les épigastralgies sont réapparues. Les signes neurologiques sont dominés par une voix nasonnée (évoquant une nouvelle paralysie vélo-palatine), une ophtalmoplégie et une paralysie faciale assez discrète.

3- En raison de l'importance prise par les troubles et de la notion évolutive antérieure, le malade passe Salle Morax le lendemain même de son admission à l'Hôpital Lariboisière.

VI.- 1- Mr. A... Robert, 57 ans, est admis, pour la deuxième fois, dans le Centre de Réanimation du Pr. LAMOTTE, le 18 Décembre 1974, pour "des troubles du carrefourn pharyngo-laryngé, probablement d'origine neurologique".

2- La REPRISE de TRACHEOTOMIE est effectuée le jour même par le Dr. LAFFAY et le malade est laissé en ventilation libre.

3- L'interrogatoire, difficile à cause de la canule de trachéotomie et de l'humeur irritable du malade, permet d'apprendre que tout allait bien depuis la sortie en état de guérison apparente le 4 Avril 1974. Ce n'est qu'il y a environ deux mois que s'est progressivement réinstallée une DYSPHAGIE du même type que la première fois et ayant évolué de la même façon jusqu'à interdire toute alimentation en un mois. Le malade prétend cependant curieusement ne pas avoir remaigri et se plaint à nouveau d'EPIGASTRALGIES à type de torsion, calmées par certains pansements et qu'il décrit comme permanentes.

De plus, nous avons la notion de fausses routes ces temps derniers et depuis une semaine le malade se plaint de photophobie, d'une paralysie des mouvements oculaires et de l'inefficacité de sa toux.

4- L'examen neurologique révèle :

a- une ABOLITION de tous les R.O.T. aux quatre membres, ou presque (les rotuliens étant présents mais très affaiblis) ;

b- une PARALYSIE patente des muscles RESPIRATEURS ET ABDOMINAUX qui se traduit par :

- l'absence de saillie abdominale lors des tentatives d'expiration profonde,
- l'impossibilité de passer de la position couchée à la position assise,
- l'incapacité de contracter les abdominaux à la demande,
- la suppression de la toux,
- et une forte diminution de l'ampliation thoracique qui est de l'ordre du centimètre.

Cependant, et malgré une ampliation thoracique vraiment très diminuée, on ne note pas de signes évidents d'insuffisance respiratoire aiguë.

D'ailleurs, la gazométrie artérielle est satisfaisante et il n'y a ni cyanose, ni hippocratisme digital, ni polypnée (fréquence respiratoire à 15 par minute), ni encombrement important (hormis quelques rêles ronflants), grâce à des aspirations répétées.

Et une atteinte de certaines paires crâniennes, à commencer par :

c- une OPHTALMOPLEGIE complexe, touchant les mouvements oculaires volontaires conjugués, complète dans le regard latéral gauche et à l'élévation du regard, partielle dans le regard latéral droit, avec conservation de la convergence et myosis photo-réactif, mais sans ptosis ni mydriase paralytique.

d- une DIPLEGIE FACIALE périphérique, l'atteinte de la septième paire étant attestée par une diminution de la force d'occlusion des paupières et une absence d'occlusion

complète des yeux, un grand appauvrissement de la mimique et une impossibilité de gonfler les joues.

e- et une ATTEINTE des NERFS MIXTES, commandant la sensibilité et la motricité du carrefour séro-digestif, c'est-à-dire les neuvième et dixième paires crâniennes, difficile à objectiver du fait de la trachéotomie et de la sonde gastrique, la luette étant cependant déviée vers la gauche et la réflexe nauséeux paraissant aboli.

f- Alors que :

- les autres paires crâniennes sont normales, notamment la onzième paire (trapèzes et S.C.M. étant normaux), la douzième (la motricité linguale étant normale) et la cinquième paire (la motricité de la mandibule étant normale et le réflexe cornéen présent et symétrique),
- et qu'un certain nombre d'autres éléments sont normaux ou subnormaux :
  - + la force musculaire segmentaire des membres est grossièrement conservée ; tout au plus existe-t-il, peut-être, un déficit proximal minime des membres inférieurs (quadriceps, psoas, iliaques et ischio-jambiers).
  - + la station debout et la marche n'ont pas pu être explorées, mais il y a 48 heures le malade marchait sans problèmes et est venu consulter sur ses deux jambes ; toutefois, la démarche était mal assurée, avec un léger élargissement du polygone de sustentation.
  - + il n'y a aucun trouble sensitif, ni objectif, tant sur le plan de la sensibilité superficielle (à tous les modes) que sur le sens de position des segments de membres, ni subjectif, le malade prétendant n'avoir jamais ressenti ni paresthésies, ni douleurs, ni crampes.

+ Enfin, il faut signaler l'absence de signes cérébelleux, de signes vestibulaires, de signes pyramidaux (R.C.P. en flexion), de troubles sphinctériens et de signes d'H.I.C. (ni céphalées, ni vomissements, et la photophobie sera finalement rapportée à une conjonctivite et traitée comme telle).

EN CONCLUSION : nous nous trouvons devant un tableau presque en tout point identique à celui présenté par le malade il y a 10 mois, associant des troubles de la déglutition (avec cependant une petite asymétrie) et de la respiration (ne nécessitant pas une oxygénothérapie, cette fois-ci, et comportant en outre une paralysie des muscles abdominaux), une ophtalmoplégie complexe (mais un peu asymétrique et sans ptosis), une diplégie faciale et une abolition de tous les R.O.T..

5- Le reste de l'examen clinique montre un état cardio-pulmonaire normal (T.A. 12/7, pouls 92) et des aires ganglionnaires libres (notamment absence de ganglion de Troisier). Le poids est de 38 kilos, révélant une perte pondérale de 12 kilos, ce qui correspond à un amaigrissement aussi important que lors de la première poussée. Le T.R. trouve une prostate de volume normal. La palpation du corps thyroïde est normale. A l'inspection du malade entièrement dénudé, on constate la présence d'un placard érythémato-squameux isolé de la face antéro-externe de la cuisse gauche.

6- Dans les jours qui suivent l'admission :

a- Après une phase d'atteinte neuro-respiratoire intense du 17 au 19 Décembre, se traduisent d'ailleurs par un ralentissement du rythme alpha sur les tracés E.E.G. (hypoxie),

b- se produit, du 20 au 25 Décembre, une nette amélioration avec diminution de la stase pharyngée (qui per-

siste cependant) ; le malade parvient à avaler sa salive et l'ampliation thoracique est de l'ordre de 3 cm.

L'examen cyto-bactériologique de prélèvements trachéaux, pratiqués les 20 et 24 Décembre pour des expectorations d'aspect muco-purulent, ne visualise que quelques amas de cocci Gram + en diplocoques et quelques Neisseria ; la mise en culture pour identification montre de nombreuses colonies de Neisseria saprophytes et de staphylocoque blanc (qui se révèle être Chapman + et coagulase -), ainsi que quelques rares entérocoques.

c- Ensuite, survient une phase d'aggravation relative, l'état du malade restant stationnaire du 26 Décembre 1974 jusqu'au début du mois de Février 1975 (donc pendant six semaines environ).

Il y a persistance de la stase pharyngée, imposant des aspirations très fréquentes malgré le choix d'une canule de taille maximale et le gonflement du ballon au maximum supporté par le malade. Les tentatives de déglutition d'eau se soldent à chaque fois par des fausses routes. Les R.O.T. sont fluctuants.

L'E.C.B.U. du 26 Décembre (Service du Pr. Y. PEROL) visualise de très nombreux bacilles Gram - (plus de 10^5 par ml à la numération), identifiés comme PROTEUS mirabilis et ENTEROBACTER CLOACAE ; selon les données de l'antibiogramme, un traitement par BACTRIM$^+$ est entrepris; qui stérilisera rapidement les urines, comme l'atteste la négativité de l'E.C.B.U. de contrôle du 9 Janvier 1975.

Les examens ophtalmologiques des 3 et 8 Janvier, ainsi que celui du 10 Février 1975 montrent, en dehors de la conjonctivite, un stade I au F.O. (aspect normal pour l'âge : artères brillantes, grêles et rigides, avec veines dilatées et perte du réflexe maculaire, mais sans croisement ni stase papillaire) et une paralysie oculo-motrice, des deux yeux, presque totale.

d- A partir du 7 Février environ, seconde amélioration, nette, de l'état du malade qui peut à nouveau avaler sa salive (mais la déglutition salivaire ne deviendra constante qu'à partir du 19 Février) et parvient aussi à boire sans s'étrangler ni régurgiter. Seul point noir : quelques vomissements matinaux, brûlants.

Cette amélioration des signes neurologiques va se poursuivre lentement durant le reste du mois de Février et les mois de Mars et Avril 1975, mais régulièrement, aidée par des soins constants, au point de faire envisager la sortie du malade en Mai.

Le malade est en mesure d'avaler des aliments mixés à partir du 26 Avril, date à laquelle il est soumis à une alimentation mixte (entérale et per os) ; la nutripompe sera arrêtée le 2 Mai.

7- Devant la sérologie positive en 1/10 en I.F. dans le L.C.R. le 6-01-1975 (DAUSSET), une reprise du traitement antisyphilitique est effectuée en suivant l'effet des cures de Pénicilline sur la sérologie quantitative et le test d'I.F.- L'E.C.B. de crachat du 8 Avril et l'ionogramme urinaire du 25 Avril sont normaux.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire du 11 Avril 1975 (Dr. GHAEN, Service du Pr. MARTINEAUD) conclut à une réduction modérée des volumes pulmonaires et montre une hypoxémie isolée (PO_2 : 68 mm Hg).

Dans son compte rendu de consultation du 9 Avril, le dermatologie (Dr. PIGUET) écarte la probabilité d'une lésion paranéoplasique et retient le diagnostic de dermite banale.

8- Cette fois encore, les R.O.T. subissent d'irrégulières et imprévisibles fluctuations : le 19 Décembre, ils sont presque tous abolis ; le 26 Décembre et le 2 Janvier,

ils sont tous présents et symétriques ; le 4 Janvier, ils sont tous abolis ; le 10 Janvier, ils sont encore tous présents et symétriques ; le 25 Janvier, ils sont presque tous abolis, et les 7 et 19 Février, ils sont à nouveau tous présents et symétriques.

Quant au R.C.P., il est en flexion le 24 Décembre , les 10 et 25 Janvier et le 19 Février; indifférent le 19 Décembre et le 4 Janvier.

La recherche des cutanés abdominaux le 19 Février est positive.

Le poids a rapidement augmenté, pour atteindre 52 kg le 21 Mars ; ensuite, il va rester stationnaire aux alentours de 50 kilos.

9- Le 20 Mai, un examen O.R.L. assure la décanulation possible (le malade porte depuis le 8 Mai une canule fenêtrée bouchée), bien que le larynx soit encore assez peu mobile, et affirme l'absence de bourgeon intra-trachéal ou sous-glottique (ce qui rassure quant à la présence d'un peu de sang rouge, le 17 Mars, dans l'expectoration émise par la sonde de trachéotomie).

La trachéotomie est refermée.

10- Le 24 Mai 1975, Mr. A... Robert quitte le service, guéri, pour son domicile.

Progressivement ont disparu :

- les troubles oculo-moteurs, la diplopie ayant disparu vers le 3 Mars et la vision actuelle étant parfaitement libre et nette,
- et les troubles de la déglutition, qui se sont effacés dans le courant du mois d'Avril, permettant une reprise de l'alimentation per os, sans sonde, dans les premiers jours de Mai.

Pas de séquelles actuelles.

RECHERCHE ETIOLOGIQUE

I.- 1- Nous nous trouvons finalement devant une atteinte récidivante (deux poussées) de certaines paires crâniennes (oculo-motrices, VII, IX et X), comportant une paralysie respiratoire à rechutes et une abolition fluctuante et capricieuse des R.O.T.. Le L.C.R. est constamment normal.

2- L'évolution n'est pas en faveur d'un BOTULISME (73) et on ne retrouve pas la sécheresse buccale tellement caractéristique (27), et, en dépit des stigmates sérologiques, le tableau ne cadre pas avec un TABES et on ne retrouve pas non plus les signes pathognomoniques de la syphilis neuro-méningée.

II.- 1- L'abolition des R.O.T. aux quatre membres, ainsi que les examens E.M.G. du 22 Avril 1974 et du 6 Mars 1975 (ANDRES) traduisent une atteinte neurogène périphérique diffuse, relativement discrète la première fois, très importante et évocatrice la seconde, traduisant une P.R.N., d'évaluation subaiguë.

2- Si on pouvait au début envisager le diagnostic de NEUROPATHIE NEOPLASIQUE ou PARANEOPLASIQUE (43, 12, 13, 5) (néoplasie viscérale : surtout bronchique, digestive ou rénale, dysglobulinémie, hémopathie), devant les stigmates cancéreux présentés par le malade, deux ordres d'arguments nous ont fait repousser ce diagnostic :

a- la négativité de l'enquête étiologique à la recherche d'une néoplasie viscérale, au cours des deux pous-

sées, aussi bien du point de vue digestif que broncho-pulmonaire ou génito-urinaire.

En effet, les T.O.G.D. du 23-2-1974, du 31-12-1974 (RYNER), du 18-3-1975c(BENSIMON) et la séance de radio-cinéma oesophagien du 13-5-1975 ; les fibroscopies O.G.D. du 28-2-1974 (BITOUN et LENORMAND) et du 12-5-1975 (BITOUN) avec étude histologique d'un fragment gastrique biopsié le 14-5-1975 (GALIAN) ; et les lavements barytés du 21-3-1974 et du 13-1-1975, ... ne révèlent qu'un engagement hiatal, des images évoquant un ulcère bulbaire en poussée ou en cours de cicatrisation, une "gastrite antrale partiellement atrophique associée à une gastrite interstitielle chronique" et un dolicho-sigmoïde avec aspect de colique spasmodique banale.

Amylasémie et amylasurie sont normales le 26-12-1974.

Les nombreux clichés pulmonaires sont normaux et la bronchoscopie du 15-3-1974 (HENIN) ne montre qu'une bronchite banale avec une carène congestive et saignante au niveau de laquelle une aspiration bronchique (MARSAN, le 16-3-1974) ne montre aucun signe évident de malignité.

Les deux U.I.V. sont normales (BENOZIO, le 8-1-1975), les phosphatases acides sont normales (2 U.I. le 23-1-1975) et la recherche de cellules anormales dans les urines (MARSAN) est négative (le 24-1-1975).

De plus, la recherche de cellules atypiques dans le L.C.R. (MARSAN) est négative le 6-3-1974 et il n'y a pas, on l'a vu, d'orientation dermatologique.

b- et surtout (car le cancer originel reste inconnu dans 30 % des cas (12,77) et la dysglobulinémie ou la leucose peuvent rester longtemps latentes (16,5), l'existence, par deux fois au cours de l'évolution, d'une amélioration spectaculaire de l'état général, avec guérison clinique complète.

III.- 1- La biopsie nerveuse normale (3-2-1975) permet d'éliminer une SARCOIDOSE (90) et une AMYLOSE (5, 13), par ailleurs fort improbables.

2- La biopsie musculaire normale (3-2-1975) (62), ainsi qu'un bilan immunologique négatif (cellules L.E. le 20-12-1974, anticorps antinoyaux le 5-4-1974 et le 20-12-1974, réactions de Waaler-Rose et au latex le 22-3-1974 et le 20-12-1974), éliminent le diagnostic de CONNECTIVITE (38) (P.A.N., maladie lupique, P.A.R., granulomatose de Wegener et sclérodermie), dont le contexte est d'ailleurs fort différent et qui ne donnent qu'exceptionnellement une telle symptomatologie.

3- L'élimination urinaire normale de l'uroporphyrine et du porphobilinogène, le 11-3-1974, nous fait repousser l'éventualité d'une PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE, au cours de laquelle, il faut le rappeler, l'atteinte porte surtout sur les extenseurs des membres supérieurs (64, 42).

4- Si l'achylie (dont est témoin l'hypergastrinémie nette à 180 pg/ml, N : 60 à 100, le 3-4-1975, CAULIN) pouvait nous faire évoquer, non pas tant un syndrome de Zollinger-Ellison (car le post-bulbe est normal et il n'y a ni diarrhée ni hypokaliémie), qu'une maladie de Biermer (35, 10, 71), mais il n'y a pas de tumeur digestive, ni glossite, ni sclérose combinée de la moelle, ni macrocytose sanguine (V.G.M. < 90) et la recherche d'anticorps antiorganes (en I.Fr.) est négative le 5 Avril 1974 (EYQUEM), aussi bien pour le muscle lisse que pour les noyaux cellulaires (20-12-1974) et le muscle strié (21 et 27-3-1975).

5- Le tableau présenté par Mr. A... Robert ne cadre pas avec une ENCEPHALOPATHIE de WERNICKE (avec ses troubles majeurs de la vigilance), ni avec une PSYCHO-POLYNEVRITE de KORSAKOF (avec ses troubles de la mémoire et de la conscience), et si on admet que les carences en acide folique (folates sériques à 2,9 ng/ml le 6-3-1974, N : 5 à 15, SULTAN

et ZITOUN à Henri-Mondor) (35, 22) et en vitamine B_1 (ainsi que l'atteste l'hyperpyruvicémie à 1,15 ng % ml, N : 0,36 à 0,59, constatée le 6-3-1974) (63) jouent un rôle dans la symptomatologie neurologique, il ne doit s'agir que d'une "facilitation" (14), surtout sur ce terrain éthylique ancien (77).

6- Le L.C.R. constamment normal nous empêche de retenir un DIABETE (13, 21) (où le liquide est toujours très dissocié) et une P.R.N. par piqûre de tique (17) (où la réaction cellulaire est toujours très nette et l'histoire différente).

IV.- 1- Au terme de cette enquête étiologique rapide qui nous a mené aux quatre coins de la pathologie et qui se révèle négative, la probabilité pour qu'il s'agisse d'une P.R.N. symptomatique devient très faible et c'est le diagnostic de P.R.N.I. subaiguë qui apparaît le plus vraisemblable.

2- Il convient, à ce propos, de rappeler que les quelques anomalies biologiques ou cliniques constatées chez notre malade sont parfaitement compatibles avec cette conclusion.

a- L'achylie se rencontre dans 74 % des P.R.N. cryptogénétiques (86) et elle est même histamino-résistante avec un myélogramme normal dans près de 16 % des cas (SCHALTENBRAND et BAMMER, 1966).

b- L'accélération de la V.S. se rencontre, elle aussi, dans les P.R.N. cryptogénétiques (86) : 25/61 le 16-2-1974 et 75/104 le 13-12-1974. Elle s'accélère au début de la maladie, puis se ralentit en même temps qu'apparaît une éosinophilie ou une lymphocytose sanguine (ce qui peut expliquer les inversions de la F.S. du 1-4-1974 et du 28-3-1975). L'augmentation des chiffres au début de l'hospitalisation

(100/150 le 3-3-1974 et 101/120 le 30-12-1974) peut être rapportée à une stimulation centrale consécutive aux divers stress entraînés par l'hospitalisation (investigations), ce à quoi s'ajoutent l'anémie, la syphilis sérologique évolutive et l'infection (simplement probable lors de la première poussée, certaine lors de la seconde comme le prouve l'E.C.B.U. du 26-12-1974).

c- La coexistence d'une légère atteinte rénale (albuminurie à 1 g o/oo le 4-3-1974 et hyperazotémie à 0,50 g/l le 15-2-1974 et à 0,75 g/l le 4-3-1974) et d'un dysfonctionnement hépatique (hypertransaminasémie transitoire les 5 et 8 Mars avec un taux de SGPT à 51 mU/ml et des taux de SGOT à 63 et 69 mU/ml, N $<$ 40, avec des tracés E.C.G. normaux, des bilans hépato-biliaires normaux par ailleurs, une coagulation et une fibrinémie constamment normales) peut évoquer un syndrome hépato-rénal dont serait directement responsable la P.R.N. (SCHALTENBRAND et BAMMER, 86) ou ressortir peut-être d'un mécanisme hypoxémique.

d- L'hyperazotémie extra-rénale (où elle traduit un hypercatabolisme protidique) se voit dans les formes sévères de P.R.N.I. (76). C'est peut-être le cas ici, l'azotémie retombant à 0,40 g/l dans les jours suivant le début de la réanimation (gavage).

e- Le tracé E.E.G. du 5-3-1974 (DONDEY) montre des salves d'ondes lentes marquant "des réactions anormales du niveau de vigilance", au moment précis où l'atteinte neuro-respiratoire est maximale. Le 11 Mars, le tracé s'améliore, mais est encore trop lent dans son ensemble (alors que le malade sort de sa rechute du 9-10 Mars). Lors des tracés du 30-12-1974 et du 10-1-1975, période d'extension de la maladie, on note un léger ralentissement alpha.

Ces altérations électro-encéphalographiques, survenant en phase aiguë, sont à rapporter à une hypoxie cérébrale (76).

f- Des anomalies électrophorétiques, comme une légère hypergammaglobulinémie, se rencontrent dans les P.R. N.I. (76), mais sont à rapporter aux conditions nutritionnelles et/ou aux infections secondaires fréquentes.

C'est sans doute dans ce cadre que s'inscrivent les gammaglobulinémies à 23,8 g/l le 24-12-1974 et 17,3 g/l le 4-4-1975 (N : 10 à 15), avec des protides totaux à 85 et 82 g/l.

Petite diminution de la sérum-albumine le 5-3-1974 avec 32 g/l (N : 39 à 46).

g- L'anémie normochrome normocytaire (CCMH et V.O.M. normaux), légère mais constante (3 millions d'hématies/mm3 avec 9 et 8,5 g d'Hb % ml, les 3 et 7 Mars 1974, 3,2 à 3,6 10^6 hématies/mm3 avec 9,7 et 10,3 g d'Hb % ml, le 18-1-1975 et le 1-3-1975), ainsi que la carence polyvitaminique (B_1 et B_9), peuvent être mises sur le compte d'une grande dénutrition consécutive au terrain éthylique, à l'anorexie, à des troubles de l'absorption digestive (du fait de la gastrite et peut-être d'un ulcère bulbaire) et à la dysphagie.

V.- Compte rendu de la biopsie neuro-musculaire effectuée le 3 Février 1975,

1°)- Le nerf musculo-cutané est normal. La seule particularité est l'existence de capillaires épais dont la lumière est de petit calibre.

2°)- Dans le muscle, on note quelques fibres atrophiques groupées en fascicules, ainsi que quelques centralisations nucléaires.

Il s'agit d'une ATROPHIE NEUROGENE.

D I S C U S S I O N N O S O L O G I Q U E

I.- En définitive, il s'agit d'une P.R.N.I. très ATYPIQUE .

1- parce que :

a- précédée par des douleurs épigastriques,

b- accompagnée d'un amaigrissement très important (11 kilos en 4 mois, puis 15 kilos en 5 mois),

c- avec une séméiologie neurologique particulière par :

- une DYSPHAGIE première,
- une extrême discrétion des signes aux membres sous la forme d'une AREFLEXIE tendineuse, généralisée (fluctuante),
- et, par contraste, une grande prédominance des paralysies respiratoires et des signes d'atteinte de certaines paires crâniennes :
  - . trouble de la déglutition (IX et X),
  - . paralysie faciale bilatérale (VII),
  - . ophtalmoplégie (III, IV et VI).

2- et caractérisée par :

a- une évolution subaiguë, récidivante et à rechute .

- deux poussées, actuellement, respectivement de 3 et 5 mois, séparées de 8 mois et demi et qui se sont terminées par la guérison clinique complète et sans séquelles.
- avec, lors de chacune des poussées, une petite rechute, surtout au moment de la première atteinte, marquée par une intensification des signes neuro-respiratoires

pendant quelques jours.

b- l'absence de dissociation albumino-cytologique du L.C.R., qui apparaît normal tout au long de l'évolution.

II.- 1- Le cas présenté par Mr. A... Robert,

- d'apparence primitive, puisque le bilan virologique du 26-12-1974 est négatif, aussi bien pour la grippe (A, B, D), que pour ornithose-psittacose, APc, oreillons, M.N.I. et agglutinines froides (ce qui n'a rien d'étonnant compte tenu de l'extrême rareté des résultats positifs en cette matière : 5 cas / 144 pour NOUAILHAT (76),

- avec :

. son atteinte bilatérale et symétrique des VIIe, IXe et Xe paires crâniennes, ainsi que des nerfs oculo-moteurs,
. sa diffusion aux membres sous la forme d'une abolition des R.O.T.,
. son évolution spontanément curable, par deux fois, bien que compliquée d'une paralysie respiratoire obligeant à trachéotomiser,

- s'inscrit a priori assez bien dans le cadre des P.R.N.I., d'allure primitive, AUTRES que le syndrome de Guillain-Barré (stricto sensu), auquel toutefois il est encore apparenté, s'en différenciant principalement par :

. son extension limitée,
. son évolution subaiguë récidivante et à rechute,
. l'absence constante de dissociation du L.C.R..

2- A noter, en plus des épigastralgies, de l'amaigrissement très important et de la dysphagie première, l'absence complète de troubles sensitifs, quels qu'ils soient, tout au long de l'évolution.

Ces nombreuses ATYPIES (par rapport à la P.R.N.

typique de Guillain-Barré) vont nous amener à discuter ce diagnostic et à tenter de situer plus précisément la place du cas présenté par notre malade au sein du groupe des P.R. N.I..

III.- Le problème de l'atteinte élective de certains nerfs crâniens, et celui de la paralysie respiratoire.

1- Nous sommes loin de la description princeps d'Octobre 1916 faite par GUILLAIN, BARRE et STROHL (47), mais il faut dire que GUILLAIN lui-même avait, dès 1937-38, signalé la possibilité d'une atteinte élective des nerfs crâniens, la diffusion aux membres se faisant sur le mode d'une simple aréflexie tendineuse ou de paresthésies des extrémités. C'est la "forme mésocéphalique pure" de GUILLAIN et KREIS (50) qui, en 1937, rapportèrent les premières observations d'atteinte des nerfs crâniens, en particulier oculomoteurs, dans les polyradiculonévrites. En 1938, GUILLAIN (51) trouva 9 cas d'atteinte des paires crâniennes sur 32 observations.

Le terme de "pseudo-myasthénique" a été utilisé en 1940 par MASSION-VERNIORY (69) pour particulariser une certaine forme haute du syndrome de Guillain-Barré associant un regard fixe avec ptosis, un visage figé, des troubles de la déglutition et une dissociation du L.C.R.- Certaines formes dites "pseudo-myopathiques" (ataxiques : MARTIN, 68) peuvent intéresser également spécialement la motricité oculaire.

2-A propos de ces "formes mésocéphaliques pures" ou presque, il convient, devant l'association chez notre malade d'une aréflexie tendineuse, d'une ophtalmoplégie extrinsèque presque totale et d'une légère ataxie d'origine mal déterminée, d'envisager l'éventualité d'un SYNDROME de FISHER.

En 1956, MILLER FISHER (41), à l'occasion de 3

cas personnels, individualisa un syndrome particulier associant une ophtalmoplégie extrinsèque totale (ou presque) souvent associée à une atteinte intrinsèque partielle, une ataxie très sévère de type cérébelleux et une aréflexie tendineuse.

Il s'appuya pour ce faire sur les travaux de COLLIER (28) en 1932, qui opposait les atteintes sensitivo-motrices avec diplégie faciale (formes typiques de GUILLAIN-BARRE) aux formes sensitivo-motrices avec ophtalmoplégie extrinsèque (la musculature intrinsèque étant habituellement respectée), apparaissant rapidement, sans fièvre, avec un L.C.R. normal et une récupération rapide et complète ; et sur les travaux de MASTRANGELO (70) qui, en 1939, décrivit une ophtalmoplégie extrinsèque presque totale, avec douleurs supra-orbitaires, fatigabilité des membres inférieurs et dysesthésies, développée en quelques jours et disparaissant complètement en quelques mois.

= Cas n° 1 de FISHER :

Survenant chez un homme de 45 ans, le syndrome neurologique regroupe en quatre jours une ophtalmoplégie extrinsèque totale et intrinsèque partielle (viscosité du réflexe photomoteur), avec céphalées, sans fièvre, une ataxie très sévère (entravant la marche et l'alimentation et obligeant le malade à se faire constamment aider), une abolition des R.O.T., des paresthésies et un déficit sensitif. Une paralysie faciale gauche, de type périphérique, survint dans le décours. Le liquide est très fortement dissocié (348 mg % ml). La récupération est bonne, en l'absence de tout traitement, après une durée totale de 12 semaines.

= Cas n° 2 de FISHER :

Apparaissant chez un homme de 63 ans, le syndrome associe rapidement, en deux jours, une ophtalmoplégie extrinsèque totale et intrinsèque partielle, une ataxie très intense

(interdisant la marche), une abolition des R.O.T.- Il n'y a pas de fièvre. Le L.C.R. n'a pas été analysé. La récupération est complète en 7 semaines, sans traitement spécial.

= Cas n° 3 de FISHER :

C'est celui d'un homme de 63 ans, présentant en cinq à six jours une ophtalmoplégie extrinsèque presque totale (sauf dans le regard vers le bas) et intrinsèque partielle, des céphalées, pas de fièvre, une ataxie sévère, une abolition des R.O.T. et quelques discrètes paresthésies. Le liquide est constamment normal. La récupération est assez bonne (sauf une diplopie modérée) en 12 semaines, en dehors de tout traitement suivi.

FISHER règle ensuite le problème du diagnostic différentiel, éliminant notamment un Wernicke atypique, un botulisme et une myasthénie grave (test à la prostigmine).

Le trépied symptomatique (ophtalmoplégie - ataxie - aréflexie) se retrouve chez Mr. A... Robert, mais dans une certaine mesure seulement.

S'il existe bien une ophtalmoplégie extrinsèque presque totale (ne permettant qu'une légère motilité vers le bas), la musculature intrinsèque est respectée (puisqu'il n'y a ni mydriase, ni anomalie de l'accommodation-convergence, ni diminution du réflexe photomoteur).

L'aréflexie tendineuse est fluctuante, capricieuse, variable d'un jour à l'autre.

On connaît l'existence des P.R.N. ataxiques, avec le plus souvent une "ataxie mixte" (CAMBIER, 17), à la fois sensitive et cérébelleuse.

Mais chez notre malade, la sensibilité profonde est intacte et l'ataxie est très discrète, se faisant simplement sur le mode d'une démarche mal assurée avec léger élargissement du polygone ; elle n'a rien de cérébelleux, ne s'accom-

pagnant d'ailleurs d'aucun autre signe cérébelleux (il n'y a ni hypotonies ni asynergie, ni dysmétrie avec hypermétrie, ni adiadococinésie, ni dyschronométrie, ni tremblement, ni dysarthrie).

D'ailleurs, l'absence de troubles objectifs de la sensibilité profonde n'est pas toujours un élément suffisant pour affirmer l'origine cérébelleuse d'une ataxie (surtout lorsque, comme ici, il n'existe pas d'autres signes), certains travaux électro-myographiques (ISCH, 57) ayant montré que, dans les P.R.N.I., on pouvait établir un parallélisme entre l'allongement des vitesses de conduction des fibres motrices et l'importance des troubles ataxiques.

Le cas présenté par notre malade ne se superpose exactement à aucun des trois cas de FISHER, la ressemblance semblant néanmoins la plus grande avec le cas n° 2.

Finalement, la triple absence, d'une dissociation franche du L.C.R. (dont il est aujourd'hui admis qu'elle fait partie intégrante de ce syndrome (19), d'une évolution simple et rapide et surtout d'une ataxie intense et nettement cérébelleuse, semble nous interdire d'envisager plus longtemps la possibilité d'un syndrome de FISHER chez Mr. A... Robert.

A l'occasion d'un cas qui lui est communiqué (quadriplégie sévère avec ophtalmoplégie et paralysie faciale, suivie de décès par paralysie respiratoire), l'examen anatomopathologique (ADAMS R.D.) révèle que l'aspect lésionnel du S.N.P. est identique à celui du Guillain-Barré et qu'il n'existe pas d'anomalies du S.N.C., en particulier des noyaux oculo-moteurs.

Cet élément nouveau l'incite à trancher sa discussion sur l'origine périphérique ou centrale des troubles, et, bien qu'un peu contraint, il interprète finalement l'ophtalmoplégie comme une atteinte périphérique inhabituelle, alors que l'ataxie semble bien de type cérébelleux.

FISHER conclut en affirmant que ce syndrome constitue une variante inhabituelle des P.R.N. aiguës idiopathiques (type syndrome de Guillain-Barré), dans laquelle l'atteinte des membres serait réduite au minimum.

C'est aussi l'avis de SCHOTT et coll. (89), qui, à propos d'un cas personnel, et bien que cette notion soit actuellement encore très controversée (certains voyant dans ce syndrome une entité entièrement à part), déclarent voir dans le syndrome de Fisher une des nombreuses atypies qui peuvent caractériser le Guillain-Barré, dont on connaît les possibilités d'extension au S.N.C.. Ces auteurs proposent comme explication de l'ataxie cérébelleuse l'hypothèse d'une "atteinte extensive lésionnelle médullaire", à point de départ périphérique, touchant les afférences spino-médullaires.

3- Dans son étude prospective de 144 cas de P. R.N.I., NOUAILHAT (76) recense plusieurs exemples de "forme mésocéphalique pure" dans la littérature et signale que deux de ses cas personnels (sur 129) se rapprochent de cette forme.

Il s'agit de :
- RISER et PLANQUES en 1938 (81),
- ROUQUES et coll. en 1947 (85),
- VAN BOGAERT en 1958 (Berlin) (98),
- et des observations n° XII et XV de NOUAILHAT (76) en 1963, où il existe de plus, dans les deux cas, une atteinte motrice très discrète de la racine des membres, avec dans la dernière une abolition de tous les R.O.T. (formes presque pures).

ROUQUES et coll. rapportent le cas d'une jeune femme de 32 ans présentant, 6 mois après une première poussée typique de Guillain-Barré (et 3 mois après sa guérison), une atteinte élective de certains nerfs crâniens (VII droit, IX et X) avec abolition des R.O.T. et liquide normal (mais un seul prélèvement près de 5 mois après le début de la rechute). Cette rechute constitue un tableau qui est peut-être, parmi toute

la littérature, un de ceux qui ressemblent le plus à celui présenté par Mr. A... Robert.

4- En dehors des cas sus-cités, l'atteinte des nerfs crâniens, dans la littérature, est dans la plupart des cas envisagée comme une complication d'une forme variable de P.R.N.I. ayant débuté aux membres.

Ces formes dites "spino-mésencéphaliques" représentent, selon les auteurs, 36 % (RISER (82), sur 87 observations), 50 % (CAMBIER (18)), voire 80 à 85 % des cas (NOUAILHAT (76)).

Selon MARTIN (68), ce sont le IX et le X qui sont atteints avec la plus frande fréquence, suivis du V, du VI et du VII ; mais son étude porte sur des cas mortels et sa statistique est redressée par celle de PUPO (79) qui constate que l'atteinte du VII vient en premier avec 73 % des cas.

NOUAILHAT (76) obtient des chiffres comparables en 1963 avec 68 à 70 %, la paralysie faciale étant bilatérale dans 53 % des cas et simultanée dans 29 %.

D'ailleurs, dès 1936, ALAJOUANINE avait fait de l'atteinte faciale "une des caractéristiques du syndrome de Guillain-Barré et qui sert à son identification".

L'atteinte oculo-motrice, présente, selon les auteurs, dans 5,7 % (RISER (82)) à 8 ou 9 % des cas (CHARBONNEL (27) et NOUAILHAT (76)), apparaît donc bien plus rare, quasiment exceptionnelle, dans les P.R.N.I. de type Guillain-Barré.

5- Quant à la paralysie respiratoire, elle se rencontre, quelle que soit la forme de la P.R.N.I. (spinale, haute ou basse, ou spino-mésencéphalique), mais elle est surtout à craindre en cas d'extension rapide et/ou d'atteinte des nerfs crâniens, spécialement le IX et le X (67).

En effet, l'atteinte des nerfs mixtes, qui est fréquente dans les P.R.N.I. (52 % pour THIEFFRY en 1961, 65 à 70 % pour NOUAILHAT en 1963), complique et aggrave la paralysie des

des muscles respirateurs et abdominaux (c'est ce qui s'est passé chez Mr. A... Robert), car "la notion de curabilité du Guillain-Barré n'implique pas obligatoirement sa bénignité" (RISER (82)).

L'extrême disparité des chiffres attestant la fréquence des paralysies respiratoires provient sans doute des CRITERES d'appréciation choisis (intensité très variable) et du mode de RECRUTEMENT du service (réanimation ou non).

La paralysie respiratoire survient en moyenne dans 32 % (RISER (82)) à 56 % des cas (THIEFFRY), extrêmes 17 % (CASTAIGNE (21)) et 70 % (GOULON), 80 % (NOUAILHAT (76)), la "fréquence de l'atteinte faciale allant de pair avec la gravité des paralysies des nerfs de la déglutition", la "simple insuffisance de la toux, s'il existe un trouble associé de la déglutition, pouvant ... imposer la trachéotomie" (NOUAILHAT).

68 % des malades recensés par NOUAILHAT (76) furent trachéotomisés et 55 % eurent en plus une respiration artificielle. Sur ces 68 %, 14 % furent trachéotomisés pour dysphagie sévère isolée ou associée à une insuffisance respiratoire légère (toux insuffisante), 41 % le furent (avec en plus assistance ventilatoire) pour dysphagie plus insuffisance respiratoire majeure (paralysie des muscles respirateurs) et 13 % pour paralysie respiratoire importante avec encombrement, mais sans atteinte vélo-pharyngée évidente.

Pour RISER (82), parmi les 32 % de malades atteints de paralysie respiratoire, 9 % eurent une assistance ventilatoire pendant 5 à 30 jours et seulement 6,8 % furent trachéotomisés (10 fois moins que dans la thèse de NOUAILHAT) et mis sous Engström.

Dans la statistique de NOUAILHAT (76), le taux global de guérison est de 80,6 %, le plus élevé étant celui du groupe des trachéotomies (94,4 %), qui eut lieu le plus souvent entre le 5e et le 20e jour (extrêmes : 2e et 33e jours), ce

qui fait clairement apparaître l'intérêt de la trachéotomie, qui sera même préconisée préventivement par MARGAIRAZ et EMILE (67) ; ensuite vient le groupe des malades non trachéotomisés (90 %), puis celui des malades trachéotomisés et ventilés (71,8 %), groupe le plus défavorisé.

La mortalité dans ces formes, qui va de 13,7 % (RISER (82)) à 19,4 % (NOUAILHAT (76)), est de 16 à 22 % pour CASTAIGNE (21), 16 % pour GOULON et 14 % pour THIEFFRY.

D'après NOUAILHAT (76), le pronostic vital est fonction de l'âge (50 ans) et de la gravité.

D'ailleurs, en 1953, GUILLAIN (52) reconnaissait déjà la possibilité de formes mortelles, insistait sur "une localisation grave et précoce sur les nerfs bulbaires" et déplorait l'incapacité où l'on était alors de faire franchir au malade le cap critique.

Pour donner une idée de l'ampleur du problème, il nous faut citer MARGAIRAZ et EMILE (67), qui déclarent en 1966 que, sur 300 syndromes neurologiques périphériques (P.A.A. exceptée) adressés pour la mise en route d'une assistance neuro-respiratoire, 240 furent étiquetés "syndrome polyradiculo-névritique extensif" (80 %). Sur ces 240 malades, 215 furent trachéotomisés, certains préventivement d'ailleurs, et ventilés (89 %).

Tous ces chiffres sont destinés à fixer les idées sur une entité vaste et polymorphe, comme aurait pu le dire,mais beaucoup mieux, Lord KELVIN.

IV.- Le problème de l'évolution récidivante et à rechute.

1- Il convient de remarquer que le cas de Mr. A... Robert constitue une forme récidivante VRAIE, la deuxième pous-

sée étant survenue 8 mois et demi après la guérison clinique COMPLETE de la première (82).

Ces P.R.N.I. récidivantes sont RARES, l'intervalle de temps entre les poussées pouvant aller de quelques mois (85) à 6 ans (94), 10 ans (58), 14 ans (84) ou même 24 ans (78).

2- La survenue d'une ou plusieurs rechutes (recrudescence des signes en période d'amélioration) est une éventualité non exceptionnelle (SCHOTT) dont nous avons la notion depuis le cas de GUILLAIN en 1936 (48) et celui de BARRE en 1938 (6).

- D'ailleurs, SCHOTT et coll., à propos de 5 observations personnelles (88), ont recensé en 1968 plus d'une centaine de cas (notamment les 50 formes prolongées de JEAN dont 3 cas personnels (58)). Depuis, la liste s'est allongée avec, entre autres, les 36 cas de CAILLE (16) et les 60 cas de QUESNEL (80).

- Les rechutes des P.R.N.I. type Guillain-Barré sont très rares et généralement uniques (JEAN - SCHOTT). On pense notamment aux 13 cas de JEAN, aux deux cas de ISCH (56) et à celui de COSSA (31), etc. (88). Elles surviennent dans un contexte clinique typique et l'évolution se fait en règle vers la guérison spontanée.

- Les P.R.N. à rechutes multiples, réalisant une évolution véritablement subaiguë, sont, pour de nombreux auteurs, devenues synonymes de maladie de Nattrass (1921) (58, 77, 88), encore appelée syndrome de Nattrass (CAILLE). En 1959, dans sa thèse, JEAN (58) en a rapporté 35 cas dont 23 avec plusieurs rechutes (2 ou 3 le plus souvent, 4 rarement, 5 exceptionnellement). NOUAILHAT (76) a parlé en 1963 de 15 observations de formes évolutives prolongées (longue durée, chroniques au sens de GUILLAIN (52)), toutes de pronostic finalement favorable, mais de récupération plus lente que dans les P.R.N.I. aiguës. Citons enfin, à titre documentaire, ce malade d'AUSTIN (4) qui fit 20 rechutes en 5 ans.

- Ces P.R.N. récurrentes (cryptogénétiques) du syndrome de Nattrass" (CAILLE), dont le caractère inflammatoire n'est que présumé, diffèrent essentiellement des P.R.N.I. type Guillain-Barré par leur évolution et donc leur pronostic (JEAN).

3- La maladie (ou syndrome) de NATTRASS réalise une véritable CARICATURE du syndrome de Guillain-Barré. Elle consiste en une atteinte sensitivo-motrice extensive, RESSEMBLANT à celle du Guillain-Barré, MAIS :

a- survenant sans prodromes,

alors qu'ils existent dans 30 à 60 % des Guillain-Barré, et sont notamment présents chez Mr. A... Robert sous la forme de douleurs abdominales ?

b- avec toujours un certain degré d'asymétrie,

la symétrie, présente chez notre malade, étant par contre très évocatrice d'une P.R.N. de type Guillain-Barré (bien que non absolument obligatoire),

c- touchant exceptionnellement les nerfs crâniens (25 % des cas, selon CAILLE), atteinte n'inaugurant jamais la première poussée,

alors que nous venons de voir que l'atteinte des paires crâniennes est très fréquente (50 à 80 % des cas) dans les P.R.N.I. typiques, parfois même au point d'être exclusive ou presque (comme c'est le cas pour notre malade),

d- la première atteinte n'ayant jamais une durée totale inférieure à 6 mois (elle est souvent de 12 à 18 mois),

alors que cette durée, qui est entre 3 et 4 mois chez Mr. A... Robert, est inférieure à 4 mois dans 68,2 % des cas de P.R.N. de Guillain-Barré (RISER (82)).

e- Les rechutes sont multiples (2 ou 3), souvent plus graves et laissant fréquemment des séquelles (amyotrophie, hypertrophie des troncs nerveux, palpable ou non, transitoire ou définitive),

alors que les rechutes du syndrome de Guillain-Barré sont, on l'a vu, très rares et généralement uniques.

Mr. A... Robert, qui en est actuellement à deux poussées seulement, est sorti sans séquelles le 24 Mai 1975.

D'ailleurs, lorsque la maladie de Nattrass n'a (encore) qu'une seule rechute (8 cas sur 36 pour CAILLE, 14 cas sur 35 pour JEAN), celle-ci a des caractères symptomatologiques (lenteur d'installation et asymétrie), anatomiques (gros nerfs) ou évolutifs (chronicité) qui la particularisent et empêchent son rattachement à un syndrome de Guillain-Barré.

f- La dissociation albumino-cytologique du L.C.R. finit toujours par survenir, nette et constante (JEAN),

alors que nous verrons que l'absence de dissociation (c'est le cas de notre malade) n'est pas incompatible avec le diagnostic de Guillain-Barré.

g- Et surtout, le pronostic global est beaucoup moins bon que dans le syndrome de Guillain-Barré, puisque la guérison est complète ou presque dans 57 à 60 % des cas (CAILLE, JEAN) au lieu de 80 % (NOUAILHAT) et la mortalité globale est de 6 % (CAILLE) à 9,50 % (JEAN), au lieu de 2,7 à 3,7 % (CASTAIGNE).

h- Enfin, l'aspect lésionnel, différent de celui du Guillain-Barré, évoluant vers une névrite hypertrophique, pouvant parfois réaliser un aspect en "bulbe d'oignon" à minima,

et la grande fréquence des formes de passage à la chronicité (30 %), "évoquant une maladie de Déjerine-Sottas" (JEAN),

posent le problème d'une PARENTÉ MORBIDE (NOUAILHAT) avec certaines névrites hypertrophiques familiales telles que les maladies de Déjerine-Sottas et de Refsum. D'autant plus que le caractère familial est souvent difficile à retrouver (diagnostic différentiel avec les P.R.N. à rechu-

tes), car le degré d'expressivité des hérédo-dégénérations est variable au point que certains cas de pronostic moins sévère s'extériorisent à l'âge adulte (TURPIN (96)) et parce que l'hypertrophie nerveuse est un signe primordial mais caché (SOUQUES).

4- En conclusion, on peut dire que le tableau clinique présenté par Mr. A... Robert s'oppose point par point à celui de la maladie de Nattrass ainsi définie.

Le diagnostic à retenir est celui d'une P.R.N.I. de type Guillain-Barré, la rechute constituant dans ce cas une "simple variété évolutive" (SCHOTT). La possibilité de survenue d'une troisième poussée ne semble pas devoir remettre fondamentalement en question le diagnostic. D'ailleurs, la biopsie neuro-musculaire du 3-2-1975 ne fait que confirmer l'atteinte neurogène diffuse et ne montre ni névrite oedémateuse ou hypertrophique, ni altérations musculaires éventuellement en rapport avec la récidive (91), et le second examen EMG stigmatise une atteinte de type Guillain-Barré (CONCORDANCE) en montrant une diminution importante de la vitesse de conduction et une augmentation de la LATENCE DISTALE constrastant avec la relative discrétion des signes de dénervation (ISCH : 56, 57 ; 34).

Cependant, un certain nombre d'atypies, comme l'extension limitée, l'évolution récidivante et à rechutes et la normalité du L.C.R., nous empêchent de poser le diagnostic de Guillain-Barré stricto sensu et nous amènent finalement à proposer comme diagnostic celui évoqué au début de la discussion : P.R.N.I. atypique, autre que le syndrome de Guillain-Barré, auquel toutefois elle est apparentée.

Il faut enfin rappeler, avant de clore ce chapitre, que "naturellement on ne peut jamais affirmer qu'un malade est à l'abri d'une rechute ultérieure" (JEAN) et qu'il n'existe pas de signes permettant de prévoir à coup sûr l'évolution (CAILLE).

V.- Le problème du traitement :

Certains auteurs, inspirés par la notion de composante inflammatoire, ont depuis 1952 constaté un effet spectaculaire de la cortisone, cette corticosensibilité renforçant l'idée que l'on a de la nature inflammatoire de ce syndrome.

Mais, en 1957, JACKSON, MILLER et SCHAPIRA, dans une étude statistique de 68 cas, conclurent à l'absence de preuve de l'efficacité des corticoïdes (cité par NOUAILHAT).

En 1958, AUSTIN (4) introduisit la notion de cortico-dépendance, parfois génératrice de formes prolongées (maladie de Nattrass).

Plus récemment, certains auteurs crurent éviter cet écueil en utilisant l'ACTH.

Actuellement, la corticothérapie apparaît inutile, voire dangereuse (NOUAILHAT (76) : 51 cas traités, RISER (82): 28 cas traités par PREDNISONE^{+}).

La prescription de corticoïdes n'apparaît donc légitime que dans :

1- les atteintes neuro-respiratoires sévères, où la corticothérapie n'est, dans ce cas, que l'adjuvant de la trachéotomie avec assistance respiratoire (Engström), méthode mise au point en France par CASTAING, 1959 et 1964 (24) et développée, entre autres, par MARGAIRAZ ;

2- les P.R.N. à rechutes (JEAN (58)), à cause de l'arrière-pensée d'une P.R.N. symptomatique (CAMBIER (18)) et pour agir préventivement contre une éventuelle névrite interstitielle hypertrophique.

Quoi qu'il en soit, à partir du moment où on utilise les corticoïdes, il est indispensable d'éliminer les contre-indications habituelles, et de prescrire de façon précoce une posologie suffisante (de l'ordre de 30 à 40 mg de PREDNISONE^{+}).

On a pu les associer à la Chloroquine avec de très bons résultats (ENGEL, cité par BONNAUD-TOULZE (11). La théorie immuno-allergique a même été à l'origine de tentatives de traitement par les immuno-suppresseurs (VERGEAU (99)) dans la maladie de Nattrass, après épuisement de l'effet des corticoïdes.

Mr. A... Robert a reçu SOLUPRED^{+}, mais il est difficile de conclure sur un seul cas et avec aussi peu de recul. Cette mesure était justifiée par l'état neuro-respiratoire du patient.

VI.- L'absence constante de dissociation albumino-cytologique du L.C.R. :

1- Résultats des examens cytochimiques du L.C.R. de Mr. A... Robert :

Date	5-3-1974	15-3-1974	22-3-1974	19-12-74	4-1-75	22-2-75
Protéinorachie en g c/o	0,14	0,10	0,20	0,10	0,07	0,12
Eléments/mm3	2	6	1	<1	<1	3
Rapport $\frac{IgG}{Albumine}$	18 %	-	-	21 %	-	17 %

(N : 4 à 24 %)

Rappelons les critères de GUILLAIN : $>$ 0,40 g et $<$12 éléments. Dans la littérature, ils varient un peu : 0,45 et 5 pour RISER (82), 0,50 et 10 pour NOUAILHAT (76).

Non seulement le liquide de notre malade n'est jamais dissocié, mais il reste même constamment normal tout au long de l'évolution.

2- L'absence de dissociation du L.C.R. n'est pas incompatible avec le diagnostic de P.R.N.I. : pleiocytose dans 6,8 % des cas selon RISER (82), 14 % selon MARGAIRAZ (67), mais l'existence d'un L.C.R. normal tout au long de l'évolution d'une P.R.N.I. est une éventualité exceptionnelle (CAMBIER (18)).

Certains auteurs trouvent un L.C.R. normal au cours des P.R.N.I. : MARTIN (68) avec deux cas, ROUQUES (85), FISHER (41) avec son cas n° 3, NICOLLE (75) dans son observation n° 7 ; RISER (82) estime à 2,2 % la fréquence des P.R.N.I. avec L.C.R. normal ; CASTAIGNE (21) trouve 15 cas avec L.C.R. normal sur 602 P.R.N.I. typiques (2,4 %) et seulement 1 cas sur 51 P.R.N. d'évolution atypique (2 %) ; MARGAIRAZ (67) recense 27 cas de L.C.R. normal sur 240 P.R.N.I. dont 12 tout au long de l'évolution (5 %).

Selon MARGAIRAZ et EMILE (67), "la dissociation est un argument diagnostique, mais elle n'est ni absolument constante, ni spécifique et est souvent retardée".

On peut estimer entre 2 et 5 % la fréquence des P.R.N.I. avec L.C.R. normal tout au long de l'évolution.

Il n'y a pas, d'autre part, "de parallélisme entre les signes cliniques et les anomalies du L.C.R." (67) ..., comme on peut le constater chez notra malade.

VII.- 1- La coexistence d'une syphilis sérologique évolutive doit être, selon BARRAINE (5) et NOUAILHAT (63), regardée comme une COINCIDENCE.

2- NOUAILHAT rapporte 4 observations (sur 144 cas de P.R.N.I.) dans sa thèse en 1963 (dont 1 seule sur les 129 cas de Guillain-Barré typique) :

- danx deux cas, il s'agit d'une syphilis ancienne, bien traitée, séronégative dans le sang et le L.C.R. à ce moment-là ;
- dans un cas, il est question d'une aortite syphilitique avec BW + dans le sang, H.T.A. et éthylisme ;
- dans le dernier cas, il s'agit d'une femme de 58 ans, touchée par une P.R.N. subaiguë avec dissociation et signes associés de syphilis nerveuse (Argyll-Robertson). Le BW est négatif dans le sang. Le test de Nelson est + à 83 %.

Dans sa thèse en 1953, JEAN (58) envisage la syphilis à propos du diagnostic différentiel de la maladie de Nattrass et cite EUZIERE et coll. (40) qui ont rencontré en 1945 un cas de P.R.N. curable avec liquide dissocié et réactions humorales positives.

Ce cas se rapproche du dernier dont nous avons connaissance, rapporté par CASTAIGNE (21) en 1966 : 1 cas de syphilis sur 687 P.R.N.I. et rangé parmi les 34 cas survenant dans un contexte pathologique particulier. Il s'agit d'une P.R.N. d'installation rapide chez un syphilitique connu (BW ++ dans le sang et le L.C.R.) avec hyperprotéinorachie à 2 g o/oo et hypercytose à 60. Rétrocession sous CORTANCYL+, PENICILLINE+ et CYANURE+.

3- Au total, nous n'avons retrouvé que 4 cas de syphilis évolutive contemporaine d'une P.R.N..

A aucun moment, il n'a été questionn comme chez Mr. A.. Robert, de P.R.N.I. avec B.W. positif et L.C.R. normal.

Enfin, l'amélioration neurologique ayant commencé avant le début du traitement antisyphilitique, une simple coïncidence est plus que vraisemblable.

VIII.- En conclusion :

1- Il ne semble pas s'agir d'un syndrome de Fisher, encore moins d'une "maladie de Nattrass", et le diagnostic le plus vraisemblable est celui de :

P.R.N.I. atypique et forme mésocéphalique, récidivante et à rechute.

2- Il faut insister, avec d'autres (4, 18, 54, 58, 77, 82, 87), sur l'extrême difficulté qu'il y a encore actuellement à vouloir construire un cadre nosologique trop rigide des P.R.N.I..

CONCEPTIONS PATHOGENIQUES ACTUELLES DES P.R.N.I.

I.- 1- La THEORIE VIRALE des P.R.N.I. est apparue après qu'aient été jugées désuètes ou inadaptées les hypothèses pathogéniques antérieures telles qu'une perturbation du métabolisme de la thiamine ou une infection tuberculeuse.

2- On a pensé à une étiologie virale, parce que c'était la mode à ce moment en raison de l'essor des méthodes d'exploration (M.E.) et parce qu'on s'est aperçu que de nombreuses P.R.N.I. survenaient dans les suites d'une virose aiguë (ASBURY (2), CAMBIER (17), CAMBIER (18)), voire d'un simple épisode fébrile, mal étiqueté, rhino-pharyngé le plus souvent, réalisant parfois une véritable apparence de cause à effet entre la P.R.N.I. et la maladie virale avérée (zona, hépatite, M.N.I. ...) ou présumée.

3- Mais l'hypothèse d'une étiologie virale, quoique non définitivement abandonnée, et sans doute à juste titre comme nous le verrons, s'est révélée imparfaitement satisfaisante pour un certain nombre de raisons : l'absence fréquente, presque habituelle, de méningisme et de fièvre dans les P.R.N.I. et la rareté de réaction cellulaire du L.C.R. (104). La négativité de l'inoculation au singe, l'échec des tentatives d'isolement et le fait que beaucoup de P.R.N.I. se produisent en dehors de tout épisode fébrile ou infectieux (plus de 50 %) font que l'existence d'un VIRUS SPECIFIQUE apparaît aujourd'hui hautement improbable (76).

4- Aussi, cette notion a-t-elle été supplantée, au fil des progrès de l'immunologie, par la THEORIE IMMUNO-ALLERGIQUE introduite par BAUWARTH en 1943 (avec la notion

d'intervalle libre entre P.R.N. et accident "préparant")(76), puis développée par de nombreux auteurs dont STANTON, MILLER et GIBBONS en 1953, JACKSON, MILLER et SCHAPIRA en 1957 (104).

Actuellement, la théorie immuno-allergique s'affirme aux dépens de la théorie virale, bien que ces deux théories ne s'excluent pas de façon formelle (notion de "VIRUS DE SORTIE", selon NOUAILHAT (76).

II.- Arguments en faveur de la THEORIE IMMUNO-ALLERGIQUE des P.R.N.I. :

1- Arguments cliniques :

a- A côté des P.R.N.I. d'allure primitive (syndrome de Guillain-Barré), un nombre important de P.R.N.I. (50 %) fait suite à des circonstances déclenchantes, sur le NOMBRE et la VARIETE desquelles il convient d'insister.

En effet, des P.R.N.I. peuvent faire suite à des circonstances aussi différentes que des maladies virales (zona, hépatite, M.N.I., oreillons, grippe, ornithose, rougeole, rubéole, varicelle, virus E.C.H.O., coxsackie b5) des maladies bactériennes (typhoïde, tuberculose, certaines rickettsioses comme la fièvre Q, certaines infections à mycoplasme pneumoniae (93), un accès palustre (P.R.N. sans dissociation (44)), une urémie chronique (dialyses), des interventions chirurgicales banales, des séances de pyrétothérapie, certaines vaccinations (outre la typhoïde, la rage, la staphylococcie, la gonococcie) ou revaccinations, une sérothérapie (quelle que soit la nature du sérum injecté).

On ignore encore comment un nombre aussi important (et cette liste n'est pas exhaustive) d'événements déclenchants tellement hétérogènes peut se traduire par une même atteinte inflammatoire du S.N.P., mais ceci est plutôt en faveur d'un processus immunitaire, la P.R.N.I. apparaissant alors comme une "deuxième maladie" (CAMBIER (18)).

b- Apparaissent en faveur d'un processus d'"auto-immunisation nerveuse" (NOUAILHAT (77))

- la diversité des circonstances déclenchantes (étudiées ci-dessus), et spécialement les réactions sériques ou vaccinales
- l'aspect lésionnel lui-même (que nous verrons plus loin) ;
- la dissociation albumino-cytologique du L.C.R., phénomène exsudatif évoquant une altération de la barrière hémo-méningée ;
- l'extrême rareté d'antécédents allergiques classiques nets, comme l'asthme atopique, par exemple (4 cas sur 144 P.R.N.I.).

c- Enfin, la survenue de P.R.N. dans le décours de la sarcoïdose pulmonaire évoque un mécanisme d'hypersensibilité retardée (36).

L'hypothèse d'un tel mécanisme est étudiée actuellement dans la granulomatose de Wegener (38) et même dans les P.R.N. paranéoplasiques (WILKINSON, cité par GARDE (43)).

D'ailleurs, les immuno-suppresseurs ont pu être proposés avec un certain succès (36, 39).

2- Argument expérimental.

a- En 1955, WASKMAN et coll. (100) réussissent à reproduire un tableau assez proche de la P.R.N.I. de type Guillain-Barré, en injectant au lapin une émulsion de tissu nerveux, après avoir excité le système lympho-plasmocytaire animal par l'adjuvant de Freund. SCHATENBRAND et BAMMER, en 1966, comparèrent d'ailleurs ce processus en deux temps au conditionnement pavlovien.

b- Cette expérience fut le point de départ de nombreuses études sur les NEVRITES ALLERGIQUES EXPERIMENTALES (N.A.E.).

- Actuellement, on peut dire que ces N.A.E., qui dépen-

dent d'une réaction d'hypersensibilité retardée (ASTROM (3)), présentent des caractères cliniques (temps de latence pré-clinique après l'injection intra-dermique, symptomatologie) et anatomo-pathologiques (infiltrat cellulaire lésionnel et démyélinisation) ANALOGUES à ceux du syndrome de Guillain-Barré (LAMPERT (61) et HART (53)).

- Jouant un peu sur les mots, HIRANO et coll. (55) concluent leur étude en signalant que beaucoup des changements observés sur les tissus en culture sont nettement "SIMILAIRES" quoique NON IDENTIQUES à ceux antérieurement décrits dans le syndrome de Guillain-Barré, ainsi que dans les N.A.E. et les encéphalomyélotes allergiques expérimentales (E.A.E.).

- Plus tranchée est l'attitude d'ASBURY et coll. (2) qui parlent d'IDENTITE COMPLETE, n'hésitant pas à considérer les N.A.E. comme un "MODELE" pour l'étude des P.R.N.I. humaines, une preuve supplémentaire consistant, selon eux, en l'absence absolue de phase pré-inflammatoire ou oedémateuse qu'ils constatent dans les deux cas.

- Enfin, en 1974, WISNIEWSI et son équipe (103) ont rapporté la survenue de P.R.N. allergique expérimentale à rechute chez deux de leurs sept singes Rhesus immunisés avec de la myéline de nerf sciatique de lapin. Ils constatèrent la présence de symptômes neurologiques (ptosis, strabisme, parésies ou paralysies) et l'étude anatomo-pathologique mit en évidence une démyélinisation, touchant même les nerfs crâniens myélinisés. Ils terminèrent en insistant sur le fait que la coexistence de plaques de démyélinisation active et chronique (c'est-à-dire avec un début de remyélinisation), donc d'âge différent, indique que la N.A.E. n'est pas une maladie monophasique.

3- Arguments histo-pathologiques : la lésion.

Depuis NEEL, en 1918, sa double composante est bien établie.

a- COMPOSANTE INFLAMMATOIRE :

- "Dénominateur commun" des P.R.N. idiopathiques (ASBURY), elle semble bien être la lésion initiale, ou en tout cas la lésion histologique primaire (CASTAIGNE (23)). La possibilité d'une lésion immunologique préalable de la fibre nerveuse reste discutée (102).

- Elle consiste en un infiltrat inflammatoire interstitiel du S.N.P., à tous les niveaux : racines rachidiennes antérieures et postérieures, ganglions spinaux, portions proximale aussi bien que distale des troncs nerveux, filets nerveux terminaux, nerfs crâniens et chaînes et ganglions sympathiques ; d'où la dénomination de polyganglio-radiculonévrite, ou, plus simplement, de polyradiculonévrite (ASBURY (2), CAMBIER (18)).

- Absolument non spécifique, surtout faite, en microscopie optique (M.O.), de cellules mononucléées (WISNIEWSKI (102) - LAMPERT (61)). HIRANO (55) ne constate pas la présence constante et précoce de ces cellules, mais envisage une raison de méthodologie expérimentale à cette différence apparente (N.A.E.).

- En microscopie électronique (M.E.), et après préparation, ces cellules apparaissent essentiellement constituées par :

. soit des MACROPHAGES : c'est l'avis de WISNIEWSKI et coll. (102) qui comptent 80 % de macrophages, 5 % de plasmocytes et de petits lymphocytes et 15 % de grandes cellules mononucléées ressemblant à des macrophages, mais de taille plus importante et ne renfermant pas de débris phagocytés. On verra que seuls les macrophages ou les grandes cellules mononucléées sont associés à la destruction myélinique qui va suivre. Quelques-unes de ces grandes cellules mononucléées ont l'apparence de lymphocytes activés ou transformés (WISNIEWSKI) ou en voie de transformation blastique (ASBURY).

. soit des LYMPHOCYTES : c'est l'avis d'ASBURY et

coll. (2), pour qui les grandes cellules apparaissent en dernier, le caractère lymphocytaire étant prédominant, ainsi que pour CASTAIGNE (23) et ASTROM (3). ASTROM et coll., en 1968, dans leurs expériences sur les N.A.E., racontent comment les lymphocytes circulants se fixent en un point de la paroi vasculaire et commencent à se transformer et à se multiplier sur place avant de traverser cette paroi en passant "au travers" du cytoplasme des cellules endothéliales (EMPERIPOLESE). Bien que les cellules migrantes grossissent, se modifient et s'activent (image en "miroir à main"), leurs caractères essentiels sont conservés et il s'agit bien toujours de lymphocytes.

Les événements cellulaires ainsi décrits précèdent l'altération tissulaire et sont les instruments destinés à la destruction de la myéline qui va suivre.

- Cet infiltrat de macrophages ou de lymphocytes intéresse de manière tout à fait caractéristique les petits vaisseaux de l'endonèvre et de l'épinèvre (ASBURY), particulièrement les VEINULES (ASBURY, LAMPERT, ASTROM), de manière dispersée, comme au hasard.

- Il apparaît dès les premiers jours (ASBURY) et est donc susceptible d'être responsable de la symptomatologie.

- On ne voit de polynucléaires (neutrophiles) que lors de lésions destructrices intenses et précoces (nécrose) (ASBURY).

b- COMPOSANTE DEGENERATIVE :

- En principe myélino-axonale, il s'agit surtout en fait d'une DEMYELINISATION SEGMENTAIRE, mettant à nu, sur une partie de sa longueur, un axone le plus souvent intact ou presque.

. La démyélinisation commence lorsque les cellules mononucléées viennent au contact des gaines (LAMPERT, WISNIEWSKI, ASBURY). Un contact étroit entre la cellule mononucléée ou le macrophage ou encore le lymphocyte, et la gaine

de myéline semble nécessaire pour qu'apparaissent les premières lésions myéliniques. D'ailleurs, nous venons de voir comment ASTROM a mis en évidence la traversée des endothéliums capillaires, puis des cellules de SCHWANN par les lymphocytes, dont l'invasion précède la démyélinisation, et LAMPERT a pu démontrer que les cellules mononucléées traversent le neurolemme, pénètrent dans le mésaxone externe qu'elles ouvrent en bousculant l'assise des cellules de Schwann, et viennent ainsi au contact de la myéline.

Donc un macrophage ou un lymphocyte est toujours impliqué dans la destruction myélinique (WISNIEWSKI), ce qui a fait dire à BRUNET (15) que la présence de macrophages à proximité immédiate d'altérations myéliniques est obligatoire et caractéristique des P.R.N.I. (CARPENTIER (20)). Ce phénomène évoque un processus de cytotoxicité in vivo à l'égard de la myéline des nerfs périphériques.

HIRANO fait cependant remarquer que si LAMPERT et WISNIEWSKI ont bien signalé la présence constante et précoce de cellules mononucléées dans les zones d'altérations myéliniques au cours des N.A.E. et des E.A.E., par contre BALLIN et THOMAS, ainsi que SCHRODER et KRUCKE et sa propre équipe n'enregistrent jamais une telle relation étroite entre infiltrat cellulaire et démyélinisation dans les N.A.E.. Il termine prudemment en déclarant souhaitable d'attendre le résultat d'études ultérieures.

. Globalement, 15 % des fibres myélinisées sont touchées (WISNIEWSKI (102)), l'atteinte étant variable dans son intensité et dans sa topographie, des zones de myéline normale pouvant coexister à côté de zones plus ou moins sévèrement altérées.

La TRANSFORMATION VESICULAIRE de la myéline, bien étudiée par BONNAUD-TOULZE (11) dans sa thèse, à propos de quatre cas personnels, encore dénommée dissolution vésiculaire (HIRANO), dégénération vésiculaire (HART), images vésiculaires (CARPENTIER) ou aspect en mailles de filet (WISNIEWSKI), phé-

nomène plutôt surprenant au niveau du S.N.P., a cependant déjà été décrit, entre autres, dans les N.A.E. (WISNIEWSKI).

L'altération myélinique va d'une atteinte légère de la gaine au dénudement total de l'axone (WISNIEWSKI). En 1971, HIRANO visualise l'ouverture du mésaxone externe, l'écartement des lamelles de myéline (véritable épluchage selon HART, qui se produit une fois sur deux), des lacunes intra-myéliniques, une distension de l'espace péri-axonal et une vacuolisation des cellules de Schwann. L'ouverture du mésaxone externe avec la séparation progressive des lamelles myéliniques constitue peut-être le signe le plus précoce d'altération myélinique, car de tels changements augmentent la vitesse d'infiltration des facteurs myélino-toxiques et leur surface de contact avec la myéline.

BONNAUD-TOULZE insiste sur la possibilité de phénomènes de démyélinisation infra-clinique. L'aspect en "bulbe d'oignon" des formes récurrentes est dû à des épisodes de démyélinisation et remyélinisation répétés.

Le plus souvent, lorsque la myéline est atteinte, la gaine se segmente, se dissout par endroits (LAMPERT), se désintègre littéralement (ASBURY) et les débris myéliniques sont phagocytés par les macrophages à l'intérieur desquels on les retrouve visibles.

Contrairement aux résultats d'HIRANO, les cellules de Schwann ne semblent pas participer à la phagocytose (WISNIEWSKI) et restent intactes (LAMPERT).

- Classiquement (névrite péri-axiale de GOMBAULT), et c'est aussi l'avis de WISNIEWSKI (102), l'axone reste intact ou presque, l'altération axonale, quand elle existe, consistant bien plus souvent en un simple renflement de la portion mise à nu, qu'en une véritable rupture.

Pour ASBURY, au contraire, l'interruption axonale et la dégénérescence wallérienne qui en découle (avec sa prolifération schwanienne) sont fréquemment observées, plus souvent

et de manière plus nette dans le cas de réactions inflammatoires très intenses.

En faveur de la bonne préservation axonale (atteinte minime ou nulle), nous trouvons :

1°)- le profil évolutif des P.R.N.I., dont la curabilité est bien connue, faisant partie de la définition du syndrome de Guillain-Barré, la récupération clinique totale ou presque étant habituelle dans plus de 80 % des cas.

2°)- l'allure des examens électromyographiques, qui, dans les P.R.N.I. typiques, montrent des éléments d'excellent pronostic (selon ISCH), à savoir : une diminution importante de la vitesse de conduction associée à une augmentation considérable de la LATENCE DISTALE contrastant avec la relative discrétion des signes de dénervation.

En effet, si l'atteinte axonale était importante, le courant ou l'influx passerait par les fibres restant intactes (loi du tout ou rien) et au total la vitesse de conduction serait à peu près normale et la dénervation intense.

En règle générale, en dehors d'une atteinte chronique du S.N.P. avec production réparatrice de fibres amincies (donc moins rapides), la diminution de la vitesse de conduction est très en faveur d'un processus démyélinisant (le mécanisme consistant en une perturbation de la propagation de l'influx nerveux).

EN CONCLUSION :

1°)- La démyélinisation apparaît donc comme un phénomène primaire, et non pas secondaire à une altération axonale (WISNIEWSKI, HIRANO).

2°)- WISNIEWSKI et son équipe (102) concluent prudemment leur travail en déclarant que l'invasion cellulaire mononucléée semble responsable du déclenchement de la destruction myélinique, mais qu'on ignore encore si la fibre

nerveuse est normale ou déjà immunologiquement altérée AVANT l'infiltration cellulaire.

3°)- Pour ASBURY et coll. (2), la conclusion est beaucoup plus tranchée et les P.R.N. idiopathiques constituent bien un trouble immunologique à médiation cellulaire dans lequel le tissu nerveux périphérique, en particulier la myéline, est attaqué par des lymphocytes sensibilisés contre elle.

4°)- CASTAIGNE et coll. (23) adoptent pour conclure un ton intermédiaire en disant simplement que le type de lésions est compatible avec une réaction immunitaire à médiation cellulaire, que celle-ci soit dirigée contre une protéine du nerf périphérique (auto-immune) ou contre un antigène exogène (VIRAL ?) situé dans le nerf.

S'il est vrai que les preuves s'accumulent en faveur de la théorie immuno-allergique, sans qu'il soit toutefois actuellement possible de savoir s'il s'agit ou non d'un processus auto-immun, la notion d'une intervention virale ne peut être écartée comme nous venons de le voir, surtout que l'aspect lésionnel est compatible avec une atteinte virale (et ceci expliquerait la positivation retardée de certains tests d'hypersensibilité retardée).

Nous verrons bientôt tout ce que la restriction de WISNIEWSKI avait de clairvoyant.

4 - Arguments biologiques :

Ils vont démontrer l'existence, chez l'homme et chez l'animal, de phénomènes immuno-allergique (que l'on vient d'évoquer) au cours des P.R.N. et des N.A.E.

a- En faveur de l'existence d'une hypersensibilité cellulaire :

- l'inhibition de la multiplication des cellules myéliniques en culture in vitro par le sérum des malades (HIRANO

(55), DUBOIS-DALCQ (37)).

- l'augmentation du nombre des cellules sanguines immunologiquement compétentes (immunocytes), présumée être le reflet d'une prolifération concomitante du tissu lymphoïde, ayant été identifiées dans les N.A.E. et les E.A.E. chez l'animal et dans le syndrome de Guillain-Barré chez l'homme, présente dès le début de la maladie et diminuant avec la récupération neurologique (WHITAKER (101)). Ce phénomène a été bien visualisé par COOK et coll. (29) qui montrèrent une augmentation des cellules mononucléées basophiles atypiques dans le sang périphérique et dont beaucoup synthétisent de l'A.D.N., par étude de l'incorporation de la thymidine tritiée. Les deux équipes établirent l'identité morphologique de ces cellules avec celles des infiltrats du S.N.P..

- WISNEWSKI et coll. (103) affirment que les changements observés dans les N.A.E. du singe sont médiés par des cellules sensibilisées, toujours présentes, conclusion renforcée par les travaux d'ARNASON (1).

- Le transfert passif de la N.A.E. a été réalisé en utilisant des lymphocytes sensibilisés injectés à des animaux intacts (in vivo) (ASTROM et WASKMAN, 1962) ou à des cultures de fibres nerveuses (in vitro) (WINCKLER et ARNASON, 1966). Il ne semble pas possible d'opérer ce transfert avec le sérum, tout au moins in vivo.

- un certain nombre de tests : qui permettent d'établir que les lymphocytes, les leucocytes et les macrophages des malades réagissent de façon nettement pathologique à un antigène myélinique :

. inhibition de la migration des macrophages (ROCKLIN (83) ; CASPARY (26) ; SHEREMATAW (92) : dans le syndrome de Guillain-Barré typique et en cours) sous l'influence du Migration Inhibiting Factor (M.I.F.) ("lymphokines" de DUMONDE (39)).

. réduction de la migration électrophorétique des macrophages

stimulés (CASPARY, ARNASON), sous l'influence du M.I.F..

. test de cytotoxicité des lymphocytes (ASTROM), mettant en évidence le facteur cytotoxique (GRANGER (46)).

. test de transformation des lymphocytes (T.T.L.) (CURRIE et KNOWLES (32) ; KNOWLES (60), KONOVALOV (59), BEHAN (7)), mettant en évidence le Mitogen Factor (M.F.) (39) par positivité du test en présence de protéine basique de nerf périphérique.

. test d'inhibition de migration des leucocytes (T.M.L.) (CASTAIGNE (23), MOULIAS (74) et GOUST (45)).

La positivité de ces tests semble traduire une immunité à médiation cellulaire ((60), BENDIKEN (8), DAVID (33)).

Le test de réduction de la migration électrophorétique des macrophages stimulés est positif 16 fois sur 16 dans l'étude de CASPARY et coll. en 1971 (26), les 5 réponses les plus fortes se produisant justement chez les 5 malades en période aiguë. Le T.T.L. est positif 15 fois sur 15 dans la publication de CURRIE et KNOWLES (32), même à distance de l'épisode initial, alors que, dans les neuropathies d'origine connue (carentielle ou autre), le test est toujours négatif sauf une fois.

En 1972, CASTAIGNE et coll. ont fait, à l'aide du T.M.L., la preuve d'une sensibilisation pathologique des leucocytes des malades envers des antigènes de la myéline de nerf périphérique, avec une certaine antigénicité croisée à l'égard du S.N.C. (signalée également par CASPARY et ROCKLIN).

Tous ces tests sont retrouvés également positifs chez l'animal lors de N.A.E. et une relative antigénicité croisée y est également retrouvée (WASKMAN).

Ces tests sont, par contre, négatifs au cours d'affections non inflammatoires diverses du S.N.P. (ROCKLIN), ce qui suggère que la positivité n'est pas un simple phénomène secondaire à la lésion nerveuse.

Selon ASBURY, les stigmates lésionnels des P.R.N.I. persistent longtemps après la guérison clinique. Ceci peut expliquer que certains auteurs, à la différence de CASTAIGNE, ne constatent pas le retour à la normale du test d'hypersensibilité cellulaire (CASPARY, CURRIE et KNOWLES, KNOWLES).

EN CONCLUSION :

1°)- S'il est maintenant établi qu'intervient un phénomène immuno-cellulaire dans les P.R.N.I., dont on peut penser qu'il n'est pas simplement secondaire à la lésion nerveuse, on ne peut toujours pas affirmer s'il s'agit d'une auto-immunisation ou d'une immunisation contre un virus situé dans le nerf et surtout on ignore quelle est la vraie cause des P.R.N.I..

2°)- La possibilité actuelle de provoquer à volonté aussi bien des encéphalomyélites allergiques expérimentales (E.A.E.) que des N.A.E. et la notion d'une antigénicité croisée entre le S.N.P. et le S.N.C. légitiment l'hypothèse de SCHOTT et coll. en 1968 qui vise à rapprocher S.E.P. et syndrome de Guillain-Barré sous un mécanisme immuno-allergique commun.

b- En faveur de l'existence de facteurs sériques

- la notion de P.R.N.I. survenant après sérothérapie.
- l'expérimentation de COOK et coll. (30), qui ont montré, en M.O., que le sérum de deux patients atteints de Guillain-Barré entraîne une segmentation et une fragmentation des fibres nerveuses myéliniques en culture (in vitro).
- la découverte d'ANTICORPS CYTOTOXIQUES DEMYELINISANTS (COOK (30), MELNICK (72)).

Ces anticorps sont actifs en présence de complément et appartiennent au groupe des IgM ; ils migrent avec les frac-

tions 19 S et 7 S ; ils sont constatés dans 84 % des cas et leur taux est plus élevé au début de la maladie.

COOK et coll. (30) ont même trouvé parfois des anticorps actifs contre la myéline du S.N.C. (ce qui s'explique peut-être par le fait que certaines affections possiblement déclenchantes des P.R.N.I. peuvent aussi provoquer des accidents cérébraux du type encéphalite périveineuse).

EN CONCLUSION :

1°)- Le rôle respectif des facteurs cellulaires et sériques reste débattu :

= La démyélinisation de nerfs périphériques en culture (in vitro) est bien plus forte avec des cellules sensibilisées prélevées chez des malades atteints de Guillain-Barré, qu'avec leur sérum (ARNASON).

Ainsi, si le transfert passif de la N.A.E. à l'aide du sérum semble possible dans une certaine mesure in vitro, il ne semble pas possible in vivo (comme nous l'avons vu).

En effet, certains auteurs (WASKMAN, KONOVALOV) ont montré que, au cours des N.A.E., les anticorps ne paraissent pas responsables des lésions ; seuls les lymphocytes semblent capables de transmettre l'affection.

= Si TSE et coll. (95) trouvent bien des anticorps démyélinisants chez 4 de leurs 6 malades atteints de P.R.N.I., de nombreux contrôles se révèlent également positifs.

DUBOIS-DALCQ et coll. (8) trouvent également des anticorps démyélinisants chez 5 de leurs 6 polynévritiques, mais 4 de ces sérums ne sont pas cytotoxiques.

LEHRICH et ARNASON (65) n'observent plus d'effet cytotoxique des lymphocytes préalablement sensibilisés, en présence de sérum d'animal ayant reçu des extraits salins de nerf périphérique.

En résumé, les facteurs sériques apparaissent

davantages secondaires ; d'ailleurs, WISNIEWSKI et coll. (103) affirment que si les anticorps circulants étaient responsables de l'altération myélinique, l'atteinte des ganglions spinaux serait plus uniforme.

2°)- La réalité d'un conflit immunologique à l'origine d'un grand nombre de P.R.N.I. s'affirme de plus en plus.

Mais la véritable cause demeure inconnue et on n'explique pas comment des circonstances déclenchantes aussi nombreuses et variées peuvent aboutir à une même atteinte inflammatoire du S.N.P..

La raison en est peut-être la faible spécificité du mécanisme immunologique déclenché :

= Ainsi, on sait que certaines P.R.N.I. font suite à une infection à mycoplasma pneumoniae (93), au cours de laquelle la fréquence des réactions immunitaires secondaires est bien connue (BRUNET et MOULIAS (15)). A ce sujet, STEELE et son équipe (93) ont émis l'hypothèse d'une antigénicité croisée entre un agent infectieux et une protéine de la myéline.

= Enfin, il est concevable d'envisager une maladie des complexes immuns devant :

. la notion de P.R.N.I. post-sérothérapiques (référence faite à la "maladie sérique expérimentale").
. le fait que l'hépatite virale, possiblement à l'origine d'une P.R.N.I., s'accompagne de complexes immuns décelables en M.E..
. la possibilité de P.R.N. secondaires à des infections de cellules fraîches de mouton (BARBIZET, 1972).

La maladie des complexes immuns est caractérisée par des lésions pariétales des capillaires et des veinules (par formation de complexes antigène (soluble) - anticorps, en "excès d'antigène" et en présence de complément), de localisation très polymorphe : très fréquemment les glomérules rénaux mais non toujours et/ou non seulement, la localisation

des symptômes ne dépendant pas de la nature ni de la localisation de l'antigène.

Les complexes se forment dans le sang circulant et se localisent dans les parois vasculaires. La maladie peut ainsi créer des symptômes veineux, cutanés, cardiaques, ... sans que des antigènes correspondant à ces lésions soient forcément en cause, sans même que l'on puisse établir facilement s'il s'agit d'antigènes exogènes ou d'auto-antigènes (BERTHAUX et MOULIAS (9)).

Les P.R.N.I. survenant après sérothérapie sont peut-être des exemples d'une maladie des complexes immuns sans mise en jeu d'une immunisation spécifique à l'égard du S.N.P.. Un mécanisme ischémique de démyélinisation par atteinte des artérioles des nerfs (vasa nervosum) est concevable (CASTAIGNE (23)). Cette théorie expliquerait la P.R.N. secondaire à une maladie sérique typique (CASTAIGNE) provoquée par une injection d'extraits tissulaires hétérologues et dans laquelle le T.M.L. pratiqué à trois reprises en un mois était resté négatif. Enfin, la maladie des complexes immuns survenant en excès d'antigène peut se rencontrer chez des sujets relativement immuno-déprimés (CASTAIGNE), ce qui explique peut-être le cas de P.R.N., rapporté par DRACHMAN, survenu cinq mois après une transplantation rénale pour laquelle un traitement immuno-suppresseur efficace avait été institué.

5 - Arguments immuno-histochimiques :

En 1972, LUISTEN et coll. (66), travaillant en immunofluorescence, constatèrent la fixation, le long des fibres myélinisées, d'immunoglobulines M.

Le résultat de cette expérimentation renforce l'opinion de WISNIEWSKI et coll. qui, dès 1969, avaient soulevé le problème d'une éventuelle altération immunologique antérieure à l'infiltration cellulaire. Ils s'appuyaient à ce

moment sur des études réalisées en IF dans des E.A.E. où l'accumulation d'immunoglobuline et le dépôt vasculaire du complément dans la substance blanche centrale se produisaient AVANT l'infiltration cellulaire. Ils avaient terminé, à l'époque, en signalant qu'une situation analogue pour le syndrome de Guillain-Barré ne pouvait être exclue a priori, ce qui remettait déjà en cause la notion de composante inflammatoire comme lésion initiale.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE

pratiqué à l'Hôpital Cardio-vasculaire et Pneumologique de LYON, à la demande du Pr. PEPIN B. et du Dr. MIKOL J., dans le Laboratoire d'Anatomo-pathologie du Pr. Ag. LOIRE, par le Dr. BARBARET, le 29 Août 1975.

Examen en IMMUNOFLUORESCENCE :

Technique : matériel congelé, coupé au cryostat à 6 microns, contrôle sur coupe témoin, immunsérums BEHRING, méthode directe.

Dilution des conjugués :

anti IgA	1/10	anti IgG	1/10
anti IgM	1/10	anti C_3	1/8

Résultats :

- On observe autour des gaines de myéline des dépôts d'IgG (+)
  Ces dépôts sont diffus et systématisés à l'ensemble des filets nerveux.
- On note aussi la présence, dans l'espace sous-périneural, d'IgM ; mais ces dépôts ne sont pas retrouvés sur tous les filets nerveux et ces dépôts linéaires sont curieusement discontinus.

Test de contrôle de spécificité en cours.

CONCLUSION

Il y a bien CONCORDANCE avec les résultats d'études antérieures effectuées par ces auteurs qui constatent cet aspect dans les formes ATYPIQUES des P.R.N.I. et spécialement dans les formes avec atteinte prédominante des nerfs crâniens.

CONCLUSION GENERALE

- A propos d'un cas rare et complexe, nous avons été amené à étudier la situation nosologique d'une P.R.N.I. récidivante (actuellement deux poussées de 3 et 5 mois, à 8 mois et demi de distance, cliniquement superposables) avec atteinte quasi exclusive de certaines paires crâniennes, chez un homme de 56 ans.

- Cette P.R.N.I. se rapproche du syndrome de Guillain-Barré par son apparence primitive, le caractère bilatéral et symétrique de l'atteinte, la diplégie faciale, la paralysie respiratoire, les données électromyographiques et l'évolution à chaque fois spontanément curable.

- Par contre, elle s'en écarte par certaines ATYPIES : précédée par des épigastralgies, accompagnée d'un amaigrissement massif, comportant une séméiologie particulière : dysphagie première, ophtalmoplégie sévère et troubles de la déglutition spécialement intenses, contrastant avec l'extrême discrétion des signes aux membres sous la forme d'une simple aréflexie tendineuse généralisée et fluctuante, avec une évolution récidivante et à rechute et un L.C.R. qui apparaît normal tout au long de l'évolution.

- Si l'ophtalmoplégie extrinsèque presque totale et l'aréflexie tendineuse ont pu nous faire évoquer un syndrome de Fisher, l'absence de signes cérébelleux, de dissociation du L.C.R. et d'une évolution simple et rapide, nous a finalement conduit, après hésitation, à repousser ce diagnostic.

- La possibilité d'un syndrome de Nattrass, suggérée par l'évolution subaiguë, a été écartée par une analyse séméiologique et évolutive méthodique.

- Une syphilis sérologique évolutive, découverte fortuitement, fut considérée comme une coïncidence et traitée à part.

- Le diagnostic finalement porté est celui de : P.R.N.I. atypique, récidivante et à forme mésocéphalique.

Une étude immuno-histochimique a pu être pratiquée, élargissant ainsi l'approche des P.R.N.I. en général, dont les résultats semblent en concordance avec les premières conclusions des auteurs, en particulier avec les formes atypiques touchant spécialement les nerfs crâniens.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARNASON (B.G.), WINCKLER (G.F.), HADLER (N.M.) - Cell mediated demyelinisation of peripheral nerve in tissue culture.
Lab. Invest., 1969, 21, 1, 10.

2 - ASBURY (A.), ARNASON (G.), ADAMS (P.) - The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis.
Medicine (Baltimore), 1969, 48, 173-215.

3 - ASTROM (K.), WEBSTER (H.), ARNASON (B.G.) - The initial lesion in experimental allergic neuritis.
J. Exp. Med., 1968, 128, 469-478.

4 - AUSTIN (J.H.) - Recurrent polyneuropathies and their corticosteroïds treatments.
Brain, 81 / 157 / 1958.

5 - BARRAINE (R.) - Les polyradiculonévrites avec dissociations albumino-cytologiques autres que le syndrome de Guillain-Barré.
Th. Méd. Paris, 1965, n° 576.

6 - BARRE (J.) - Considérations sur le syndrome de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique.-
J. Belge Neurol. et Psychiatr., 38 / 314 / 1938.

7 - BEHAN (P.O.), LAMARCHE (J.), FELDMAN (R.), SHEREMATAW (A.)- Lymphocyte transformation in the Guillain-Barré syndrome.-
Lancet, 1970, I, 421.

8 - BENDIXEN (G.), SØBORG (M.) - A leucocyte migration technic for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man.
Dan. Med. Bull., 1969, 16, 1-4.

9 - BERTHAUX (P.) et MOULIAS (R.) - Le concept d'auto-immunité.
Rev. Prat., 1971, 21, 22, pp. 3267-76.

10 - BIRKETT-SMITH (E.) - Neurological disorders in vitamin B_{12} deficiency with normal B_{12} absorption.
Dan. Med. Bull., 1965, 12, 6.

11 - BONNAUD-TOULZE (E.) - Polyradiculonévrites récidivantes et à rechutes (étude ultrastructurale du nerf périphérique dans quatre observations).
Th. Méd. Bordeaux II, 1973, n° 181.

12 - BOUDIN (G.), LABET (R.), LYON (G.) et ALLIOT (B.) - Paralysie successive de plusieurs paires crâniennes, seule manifestation clinique d'une polyradiculonévrite cancéreuse chez un patient porteur d'un hémi-parkinson présumé post-traumatique et indemnisé comme tel (Etude anatomo-clinique).
Rev. Neurol. (Paris), 111, 493-9, Déc. 1964.

13 - BOUDIN (G.), PEPIN (B.) et BARRAINE (R.) - Polyradiculonévrites symptomatiques. Etude clinique et étiologique. A propos de 38 cas.
Presse Méd., 74 : 1529-32, 11 Juin 1966.

14 - BOUDOURESQUES (J.) et KHALIL (R.) - Polynévrites toxiques et toxi-infectieuses.
Rev. Prat., 1971, 21, 31.

15 - BRUNET (P.) et MOULIAS (R.) - Facteurs immunologiques des P.R.N.I.-
Nouvelle Presse Méd., 1 : 2443-4, 21 Oct. 1972.

16 - CAILLÉ (S.) - Contribution à l'étude du syndrome de Nattrass.
Th. Méd. Angers, 1972, n° 147.

17 - CAMBIER (J.) et SCHOTT (B.) - Nosologie des P.R.N.I..
Rev. Neurol., T. 115, Octobre 1966.

18 - CAMBIER (J.) et BRUNET (P.) - P.R.N.I. aiguës et chroniques.- Rev. Prat., 1971, 21, 31, 4683-96.

19 - CAMBIER (J.), DEHEN (H.) et LE BIGOT (P.) - P.R.N.I.- E.M.C. (Paris), 17097 D 10, 1, 1975.

20 - CARPENTIER (S.) - An ultrastructural study of an acute fatal case of the Guillain-Barré syndrome.
J. Neurol. Sci., 1972, 15, 125-140.

21 - CASTAIGNE (P.), BRUNET (P.), NOUAILHAT (F.) - Enquête clinique sur les P.R.N.I. en France.
Rev. Neurol., T. 115, n° 4, 1966, 311-342.

22 - CASTAIGNE (P.), MOREL-MAROGER (A.), LAPLANE (D.) et LEMONNIER (A.) - L'épreuve de charge en histidine comme test de carence en acide folique dans les affections neurologiques du système nerveux.
Ann. Méd. Int., 120, 8-9, 479-494, 1969.

23 - CASTAIGNE (P.), BERTHAUX (P.), BRUNET (P.), MOULIAS (R.), GOUST (J.-M.) et DELRIEU (F.) - P.R.N.I. et immunité cellulaire : étude de la réponse immunitaire cellulaire envers des antigènes de nerf périphérique par le test de migration des leucocytes.
Nouv. Presse Méd., 1, 37, 2445-49, 1972.

24 - CASTAING (M.) et coll.- Evaluation du traitement du syndrome de Guillain-Barré au Centre de Réanimation Respiratoire (A propos de 29 cas).
J. Méd. Bord. 141 : 37-42, Janvier 1964.

25 - CASTAING (R.) et coll.- Syndrome de Guillain-Barré à rechutes et diabète sucré.
Nouv. Presse Méd. 1 : 2108, 16 Septembre 1972.

26 - CASTARY (L.), CURRIE (S.), HALTON (J.), FIELD (E.J.) - Lymphocyte sensibilization to nervous tissues and muscle in patients with the Guillain-Barré syndrome.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1971, 34, 179-181.

27 - CHARBONNEL (A.), PESURE (J.R.), BLINEAU (M.F.) - Signes oculaires des P.R.N.I.-
Cahiers de Méd., 11 / 505 / 1970.

28 - COLLIER (J.) - Peripheral neuritis.
Morison Lectures - Edinburgh. M.J. - 39 : 601, 672 and 679, 1932.

29 - COOK (S.D.), DOWLING (P.C.), WHITAKER (J.N.) - The Guillain-Barré syndrome. Relationship of circulating immunocytes to disease activity.
Arch. Neurol., 1970, 22, 470-77.

30 - COOK (S.D.), DOWLING (P.C.), MURRAY (M.R.) and WHITAKER (J.N.) - Circulating demyelinating factors in acute idiopathic polyneuropathy.
Arch. Neurol., 1971, 24, 2, 136-144.

31 - COSSA (P.) - Discussion.
Rev. Neurol., 1965, 112, 5, 400-01.

32 - CURRIE (S.), KNOWLES (M.) - Lymphocyte transformation in the Guillain-Barré syndrome.
Brain, 1971, 94, 109-116.

33 - DAVID (J.R.), ROSENBERG (S.A.) - Inhibition of leucocyte migration : an evaluation of this in vitro essay of delayed supersensitivity in man to soluble antigen.
J. Immunol., 1970, 105, 1447-53.

34 - DE JESUS (P.U.) Jr.- Landry-Guillain-Barré syndrome, neuronal disorder and clinico-electrophysiological correlation.
Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 14 (2) : 115-32, Mar-May 1974.

35 - DEROT (M.), CASTAIGNE (P.), MOREL-MAROGER (A.) et LECLERCQ (A.) - Syndrome neurologique nutritionnel complexe réversible par administration d'acide folique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 9, 867-874.

36 - DRACHMAN (P.A.), PATERSON (P.Y.), BERLIN (B.S.), ROGUSKA (J.) - Immunosuppression and the Guillain-Barré syndrome.
Arch. Neurol., 1970, 23, 5, 385-93.

37 - DUBOIS-DALCQ (M.), BUYSE (M.), GORCE (F.) - The action of Guillain-Barré serum on myelin.
J. Neurol. Sci., 1971, 13, 67-83.

38 - DUCLOS (H.) - Neuropathies des maladies du collagène.
Rev. Prat., 1971, 21, 31, pp. 4699-4708.

39 - DUMONDE (D.C.), WOLSTENCROFT (R.A.) and PANAYI (G.S.) - "Lymphokines" : non antibody mediator of cellular immunity genereted by lymphocyte activation.
Nature, 1969, 224, 38-42.

40 - EUZIERE, DUC et PINEAU - Problème des polyradiculonévrites syphilitiques. A propos d'un cas de P.R.N. curable avec dissociation albumino-cytologique et réactions humorales positives.
Montpellier Méd., 27 / 1 / 1945.

41 - FISHER (M.) - An unusual variant of acute idiopathic polynevritis (syndrome of ophtalmoplegia, atoxia and areflexia).
New Engl. J. Med., 255, 2, 12 July 1956.

42 - GARCIN (R.) et LAPRESLÉ (J.) - Manifestations nerveuses des porphyries.
Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 65, 3404-23.

43 - GARDE (A.), SAVET (J.-F.) et TROUILLAS (P.) - Neuropathies périphériques néoplasiques et paranéoplasiques.
Rev. Prat., 1971, 21, 31, 4711-20.

44 - GODLEWSKI (S.) et EMILE (J.) - Les neuropathies périphériques d'origine infectieuse.
Vie Méd., 1965, 46, 347-64.

45 - GOUST (J.-M.), MOULIAS (R.) et BERTHAUX (P.) - Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire : mise en évidence in vitro chez l'homme.
Rev. Prat., 1971, 21, 22.

46 - GRANGER (G.A.) - Mechanism of lymphocyte induced cell and tissue destruction in vitro.
Amer. J. Path., 1960, 60, 469-81.

47 - GUILLAIN (G.), BARRE (J.) et STROHL (H.) - Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du L.C.R. sans réaction cellulaire.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 13 Octobre 1916, 1462-1470.

48 - GUILLAIN (G.) - Radiculonevritis with acellular hyperalbuminosis of the cerebrospinal fluid.
Arch. Neurol. and Psychiatr., 1936, 36, 5, pp. 975-90.

49 - GUILLAIN (G.) et BARRE (J.) - Quelques remarques sur notre syndrome de radiculonévrite.
Revue Neurol., 1936, 65, 573-583.

50 - GUILLAIN (G.), KREIS (B.) - Sur deux cas de P.R.N. avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire.
Paris Méd., 1937, 105, 244-47.

51 - GUILLAIN (G.) - Synthèse générale de la discussion.
J. Belge Neurol. et Psychiatr., 1938, 38, 323.

52 - GUILLAIN (G.) - Considération sur le syndrome de Guillain-Barré.
Ann. Méd., 54 / 31 / 1953.

53 - HART (M.N.) and al.- Ultrastructural observations in Guillain-Barré syndrome.
Arch. Pathol., 93 : 552-5, June 1972.

54 - HELD (J.P.), BRUNET (P.), PIERROT DE SEILLIGNY (E.) - Les limites du syndrome de Guillain-Barré.
Le Progrès Médical, 17-18 / 435 / 1968.

55 - HIRANO (A.) and al.- Fine structural aspects of demyelination in vitro. The effects of Guillain-Barré serum.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 30 : 249-65, Apr. 1971.

56 - ISCH (F.) - Syndrome de Guillain-Barré et PRN atypique.
Strasbourg Méd., 1965, 16, 668-73.

57 - ISCH (F.), ISCH-TREUSSARD (C.) et JESEL (M.) - Valeur diagnostique et pronostique des données électromyographiques dans les P.R.N.. 115 observations.
Rev. Neurol. (Paris), T. 117, 1967, pp. 21-34.

58 - JEAN (R.) - Etude critique des P.R.N. à rechutes. A propos de 3 cas observés dans l'enfance.
Th. Méd., Paris, 1959, n° 541.

59 - KONOVALOV (G.), KORNEVA (E.), KHAI (L.) - Effect of destruction of the posterior hypothalamic area on the experimental allergic polyneuritis.
Brain Res., 1971, 29, 383-86.

60 - KNOWLES (M.), SAUNDERS (M.), CURRIE (S.), WALTON (D.N.), FIELD (E.J.) - Lymphocyte transformation in the Guillain-

Barré syndrome.
Lancet, 1969, 1, 1168-70.

61 - LAMPERT (P.W.) - Mechanism of demyelination in experimental allergic neuritis.
Lab. Invest., 1969, 20, 127-133.

62 - LAPLANE (D.) - Les neuropathies périphériques. Comment orienter le diagnostic ?
Rev. Prat., 1971, 21, 31.

63 - LAPLANE (D.) et MOREL-MAROGER (A.) - Polynévrites carentielles.
Rev. Prat., 1971, 21, 31.

64 - LAPRESLE (J.) et SLAMA (G.) - Les neuropathies métaboliques.
Rev. Prat., 1971, 21, 31.

65 - LEHRICH (J.F.), ARNASON (G.) - Suppression of experimental allergic neuritis in rats by prior immunisation with nerve in saline.
Acta Neuropath., 1971, 18, 144-149.

66 - LUISTEN (J.A.F.M.), BAART DE LA FAILLE-KUYPER (E.H.) - The occurence of IgM and complement factors along myelin sheath of peripheral nerves. An immunohistochemical study of the Guillain-Barré syndrome.
J. Neurol. Sci., 1972, 15, 219-224.

67 - MARGAIRAZ (A.) et EMILE (J.) - Syndromes polyradiculonévritiques extensifs et techniques de réanimation neuro-respiratoire.
Rev. Neurol., T. 115, Octobre 1966.

68 - MARTIN (J.J.) - Polyradiculonévrites aiguës et subaiguës.
Acta Neurol. et Psychiatr. Belg., 1960, 60, 12, 1087-1101.

69 - MASSION-VERNIORY (L.) - Formes pseudo-myasthéniques à

début ophtalmoplégique du syndrome de Guillain-Barré.
J. Belge de Neurol. et Psychiatr., 1940, 40, 6, 294-305.

70 - MASTRANGELO (G.) - Ophtalmoplegia esterna, completa totale, con conservazione del movimento riflesso di innalzomento allo stimolo corneale.
Riv. Oto-Neuro-Oftal., 16 : 311-325, 1939.

71 - MAYER (R.F.) - Peripheral Nerve Function in Vitamin B12 Deficiency.
Arch. Neurol., 1965, 13, p. 355.

72 - MELNICK (S.C.) - 38 cases of Guillain-Barré syndrome. An immunological study.
Brit. Med. J., 1963, n° 5327, 368-373.

73 - MICHON (P.) et ALEXANDRE (G.) - Les localisations céphaliques du syndrome de Guillain-Barré.
Sem. Hôp. Paris, 12 : 2939-42, 1949.

74 - MOULIAS (R.), GOUST (J.M.), DEVILLE CHABROLLE (A.), BUFFET (C.) et MULLER-BERAT (C.N.) - Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (T.M.L.). Un nouveau test d'hypersensibilité retardée in vitro chez l'homme.
Presse Méd., 1970, 78, 2315-8.

75 - NICOLLE (M.H.) - Formes atypiques de P.R.N..
Vie Méd., 47-Sg, Déc. 1966, 1077-82.

76 - NOUAILHAT (F.) - Contribution à l'étude des P.R.N. de type Guillain-Barré. A propos de 144 observations.
Th. Méd., Paris, 1963, n° 619.

77 - NOUAILHAT (F.) - A propos de polyradiculonévrite.
Vie Méd., 46 / 409 / 1965.

78 - PLANQUES (J.) et MAS (R.) - Récidive, 24 ans après la première atteinte d'un syndrome de Guillain-Barré.
Toulouse Méd., 1961, 62, 115-19.

79 - PUPO et coll.- Formes bulbaires du syndrome de Guillain et Barré.
Arq. Neuropsiquiatr., 1959, 17, 364-376.

80 - QUESTEL (R.) - Contribution à l'étude des formes prolongées et des séquelles neurologiques des P.R.N.-
Th. Méd., Paris-Bichat-Beaujon, 1973, n° 100.

81 - RISER (M.) et PLANQUES (J.) - P.R.N. aiguës.
J. Belge Neurol. et Psychiatr., 1938, 38, 264-74.

82 - RISER (M.), GERAUD (J.), RASCOL (A.), BENAZET (J.), BENAZET (A.-M.), JORDA (P.) - Polyradiculonévrite et syndrome de Guillain et Barré.
Rev. Méd. Toulouse, 1966, S. II, n° 7, 549-556.

83 - ROCKLIN (R.E.), SHEREMATAW (A.), FELDMAN (R.G.), KIES (M. W.), DAVID (J.R.) - The Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis in vitro cellular responses to nervous tissues antigens.
New Engl. J. Med., 1971, 284, 803-808.

84 - ROGER et BOUDOURESQUES (J.) - Quelques réflexions sur le syndrome de Guillain et Barré.
J. Belge Neurol. et Psychiatr., 1938, 38, 243-255.

85 - ROUQUES (K.), HILLEMAND (P.) et GILBRIN (F.) - Radiculonévrite à rechute : syndrome de Guillain-Barré probable.
Rev. Neurol., 1947, 79, 2, 203-206.

86 - SCHALTENBRAND (G.) et BAMMER (H.) - P.R.N. d'étiologie indéterminée.
Rev. Neurol., T. 115, Octobre 1966.

87 - SCHOTT (M.B.) - Situation nosologique des P.R.N.I.-
J. Méd. Lyon, 20 Mai 1968, n° 1143.

88 - SCHOTT (B.), TRILLET (M.), BADY (B.), RAMBAUD (G.) et MICHEL (D.) - Les P.R.N. à rechutes. A propos de cinq

observations.
J. Méd. Lyon, 1143 / 895 / 1968.

89 - SCHOTT (B.), BONNET (H.), BOURRAT (Ch.) et MICHEL (D.) - P.R.N. avec ataxie, ophtalmoplégie et aréflexie (Etude analytique et critique du syndrome de Fisher).
J. Méd. Lyon, 1968, 1143.

90 - SCHOTT (M.M.B.) et MICHEL (D.) ; LEJEUNE (E.), BOUVLER (M.), VAUZELLE (J.L.) et GIRARD (R.) ; ROUMAGOUX (J.), RAMEL (P.) et BOUVIER (S.) - P.R.N. au cours de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
J. Méd. Lyon, 20 Mai 1968, 1143.

91 - SCHOTT (B.), GARIN (J.P.), TOMMASI (M.) et MICHEL (D.) - Altérations musculaires observées dans un cas de P.R.N. à rechutes successives.
J. Méd. Lyon, n° 1143, 1968, pp. 939-949.

92 - SHEREMATAW (A.) and al.- Cellular hypersensitivity in Guillain-Barré syndrome.
Can. Med. Assoc. J. 110 : 1245-7, 8 June 1974.

93 - STEELE (J.C.), GLADSTONE (R.), THANASOPHON (S.), FLEMING (P.) - Mycoplasma pneumoniae as a determinant of Guillain-Barré syndrome.
Lancet, 1969, I, 710-713.

94 - THOMAS (A.) - Diplégie faciale récidivante associée à un syndrome polynévritique fruste avec hyperalbuminose du L.C.R.-
Rev. Neurol., 1931, T. 1, n° 5, pp. 650-651.

95 - TSE (K.), ARBESMAN (C.), THOMASI (T.), TOURVILLE (D.) - Demonstration of antimyelin antibodies by immunofluorescence in Guillain-Barré syndrome.
Clin. Exp. Immunol., 1971, 8, 881-889.

96 - TURPIN (J.C.) - Les neuropathies hérédo-dégénératives.
Rev. Prat., 1971, 21, 31.

97 - VAN BOGAERT (L.) et MAERE (M.) - Les P.R.N. crâniennes bilatérales avec dissociation albumino-cytologique.
J. Belge Neurol. et Psychiatr., 1938, 38, 147-53.

98 - VAN BOGAERT (L.) - La P.P.N.. In handbuch der speziellen pathologischen anatomic und histologic. Ezkrankungen des zentrallen nerven systems, 1958, Springer Verlag, Berlin, Gottingen, Heidelberg, 298-312.

99 - VERGEAU (B.) - Contribution à l'étude des P.R.N. à rechutes type Nattrass. A propos d'une observation traitée aux immuno-suppresseurs.
Lyon Méd., 1971, 226, 45, 341.

100 - WASKMAN (B.), ADAMS (R.) - Allergic neuritis : an experimental disease of rabbits induced by injection of peripheral nervous tissue and adjuvant.
J. Exp. Med., 1955, 102, 213-235.

101 - WHITAKER (J.N.), HIRANO (A.), COOK (S.D.), DOWLING (P.C.)- The ultrastructure of circulation immunocytes in the Guillain-Barré syndrome.
Neurology, 1970, 20, 8, 765-70.

102 - WISNIEWSKI (H.M.), TERRY (R.D.), WHITAKER (J.N.), COOK (S.D.), DOWLING (P.C.).- Landry-Guillain-Barré syndrome ; a primary demyelinating disease.
Arch. Neurol., 1969, 21, 269-276.

103 - WISNIEWSKI (H.M.) and al.- Recurrent experimental allergic polyganglio-radiculoneuritis. Multiple demyelinating episodes in rhesus monkey sensitized with rabbit sciatic nerve myelin.
Arch. Neurol., 30 : 347-58, May 1974.

104 - WOLFENDEN (W.H.) et MAC GUINNESS (A.E.) - The Guillain-Barré syndrome with special reference to respiratory paralysy and recurrence.
Med. J. Austral., 2 August 1958, p. 163-166.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Président
de l'Université Paris-VII

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lariboisière - Saint-Louis,

Pr. Et. FOURNIER

Le Président de la thèse

Pr. B. PEPIN